



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER OVER VE ENDOMETRİUM BERRAK HÜCRELİ
KARSİNOMALARINDA NAPSİN-A İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
ANTİKORUNUN EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe SAYAR

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER OVER VE ENDOMETRİUM BERRAK HÜCRELİ
KARSİNOMALARINDA NAPSİN-A İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
ANTİKORUNUN EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe SAYAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Şaduman Balaban ADIM

BURSA-2015

İÇİNDEKİLER

| | |
|------------------------|-----|
| Özet..... | ii |
| İngilizce Özet..... | iii |
| Giriş..... | 1 |
| Gereç ve Yöntem..... | 24 |
| Bulgular..... | 26 |
| Tartışma ve Sonuç..... | 34 |
| Kaynaklar..... | 43 |
| Teşekkür | 48 |
| Özgeçmiş..... | 49 |

ÖZET

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen over kanseri ise 2.sıklıkta görülen jinekolojik malignansidir. Epitelyal over kanseri; jinekolojik maligniteler arasında en çok ölüme yol açan nedendir. Berrak hücreli karsinomlar; nükleer pleomorfizimi belirgin tümörler olup, prognozları kötüdür. Jinekolojik malignansilerde, subtipin belirlenmesi çok önemli olup; tedavi modalitesini değiştirmektedir.

Çalışmamızın amacı Napsin-A antikorunun over ve endometrium berrak hücreli karsinomalarında ekspresyonlarını araştırmak ve primer ovaryan ve endometrial diğer epitelyal tümörlerle ayırıcı tanıdaki rolünü belirlemektir.

Çalışmamızda 01.01.1998-01.07.2015 yılları arasında bölümümüzde tanı almış 36 adet over'in, 27 adet endometrium'un; berrak hücreli karsinoma, endometrioid adenokarsinoma ve seröz adenokarsinoma vakalarını histopatolojik olarak yeniden değerlendirip, Napsin-A immünekspresyonu açısından araştırdık.

Değerlendirmemiz sırasında over berrak hücreli karsinoma olgularında; Napsin A ile %81.3 oranında, endometrium berrak hücreli karsinomalarında Napsin A ile %80 oranında immünekspresyon gözlemlendi. Over'in 13 seröz adenokarsinoma, 7 endometrioid adenokarsinoma; endometrium'un 9 seröz adenokarsinoma, 13 endometrioid adenokarsinoma vakalarının hiçbirinde Napsin-A ile pozitiflik görülmedi.

Sonuç olarak over ve endometrium, berrak hücreli karsinoma, seröz adenokarsinoma, endometrioid adenokarsinoma ayırıcı tanısında Napsin-A immünohistokimyasal boyamasının çok faydalı olduğunu ve mutlaka değerlendirilmesi gerektiği kanaatine vardık.

Anahtar kelimeler: Over, endometrium, berrak hücreli karsinoma, Napsin-A

SUMMARY

Endometrial carcinoma is the first, ovarian carcinoma is the second mostly seen gynecologic malignancies in the developed countries. Epithelial ovarian cancer is the main cause of death among women with gynecologic malignancies. Clear cell carcinoma has a conspicuous nuclear pleomorphism and poor prognosis. In gynecologic malignancies, classifying the histopathologic subtypes is very important and alters the treatment modality.

In this study, our aim is to evaluate the relationship between Napsin-A expression in clear cell carcinomas of the ovary and endometrium with ovarian and endometrial serous adenocarcinoma, endometrioid adenocarcinoma to reveal differences in expression and consider the benefit of these markers in the differential diagnosis.

In our study, we included excision biopsy material of 36 ovarian, 27 endometrial patients with the diagnosis of clear cell carcinoma, endometrioid adenocarcinoma and serous adenocarcinoma patients between 01.01.1998 to 01.07.2015, performed histopathological examination.

In the present study, we compared the expression of Napsin-A between ovarian clear cell carcinoma with endometrioid and serous adenocarcinoma of the ovary and endometrium.

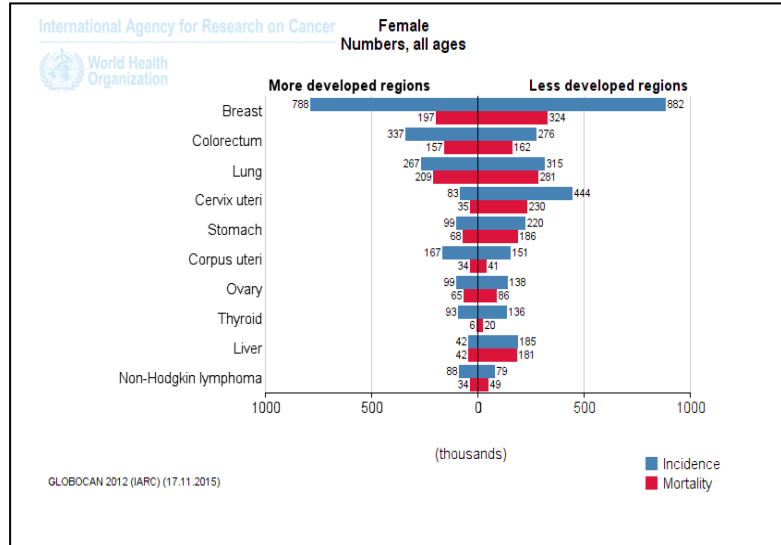
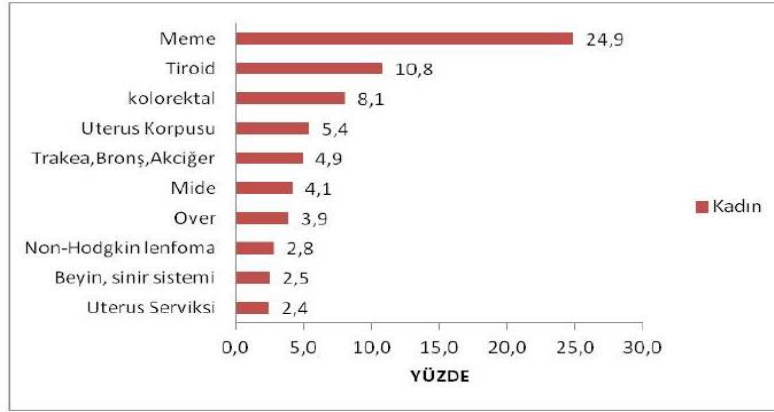
In this study, immunohistochemical analysis revealed that in 13 of 16 ovarian clear cell carcinoma patients (81.25%), 4 of 5 endometrial clear cell carcinoma patients (80%) positive Napsin-A staining is observed. No expression was observed in 13 serous adenocarcinoma, 7 endometrioid adenocarcinoma of the ovary and 9 serous adenocarcinoma, 13 endometrioid adenocarcinoma of the endometrium.

As a result, we concluded that immunohistochemical staining of Napsin-A is very useful in the differential diagnosis of endometrial and ovarian clear cell carcinoma with endometrioid and serous adenocarcinoma of the ovary and endometrium.

Key words: Ovary, endometrium, clear cell carcinoma, NAPSIN-A

GİRİŞ

Endometrium ve over kanserleri kadınlarda görülen mortalitesi yüksek kanserlerden olup Türk Halk Sağlığı Kurumu ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 istatistiklerine göre kadınlarda en sık görülen ilk 10 kanser içinde yer almaktadırlar (Şekil 1) (1).



Şekil 1: Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Türkiye ve Dünyadaki dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2012 ve Globocan 2012)

OVER

I. Overlerin Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

I.A. Overlerin Embriyolojisi

Dişi embriyoda ovaryumun gelişmesi 8-9. haftalarda başlamaktadır. Embriyonun cinsiyeti döllenme sırasında belirlenmekte olup, gonadlar embriyolojik gelişimin 7. haftasına dek, dişi yada erkek yönde morfolojik karakter kazanmazlar. Primordial germ hücreleri gelişimlerinin 3. Haftasında, yolk kesesi duvarında belirirler ve gelişmekte olan gonada doğru göç ederek embriyolojik gelişimlerinin yaklaşık 5. haftasında buraya ulaşırlar.

Dişi embriyoda gelişimin 7. haftasında medulladaki seks kordları regrese olur. 4. ayda ise bu kordlar, primitif germ hücrelerini çevreleyen izole hücre topluluklarına ayrılırlar. Germ hücreleri oogoniaya farklılaşırken onu çevreleyen epitel hücreleri folikül hücreleri adını alır. Folikül epiteli ve çevresindeki stroma, folliküllerin maturasyonu ile ilişkili olarak hem hiperplaziye hem de hipertrofiye uğrar. Embriyolojik gelişimin ikinci ile beşinci ayları arasında, oogoniyalar bölünerek sayıları yaklaşık 7.000.000' a ulaşmaktadır. Doğuma kadar birçoğu atreziye uğrar ve doğumda yaklaşık 700.000 ile 2.000.000 arası primer oosit bulunur. Pubertenin başlangıcında, sayıları 400.000 civarındadır ve bir kadının üreme çağı boyunca yaklaşık 450 tanesi ovulasyona uğrar (2).

I.B. Overlerin Anatomisi

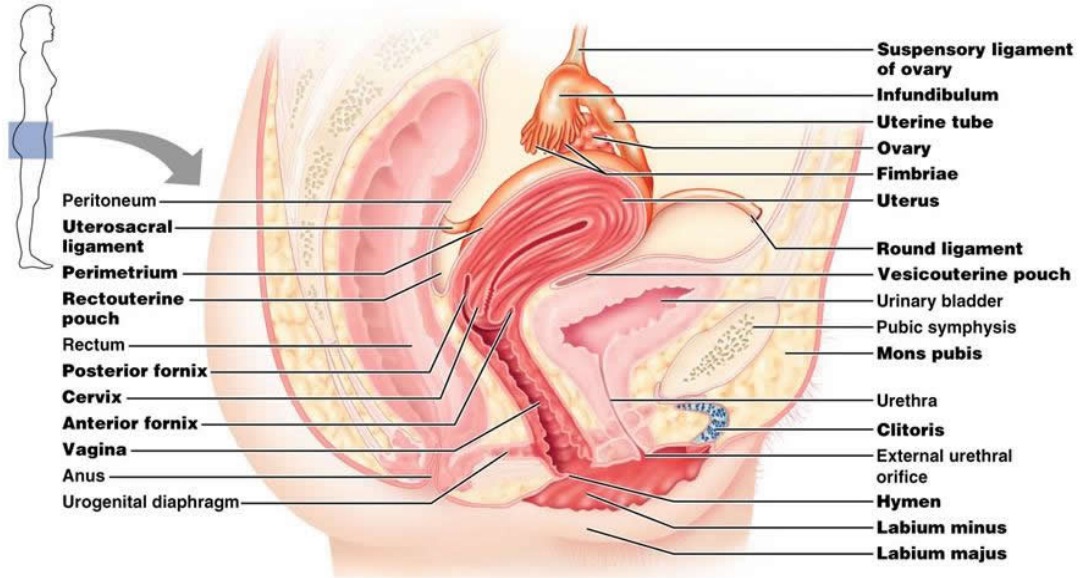
Ovarium'lar erkek iç genital organlarından testislerin homoloğu olan, badem şeklindeki bir çift üreme organıdır. Reprodüktif dönemdeki bir kadında ortalama hacimleri 11 cm³'tür. Canlıda grimsi pembe renktedir. Embriyonik ve erken fetal dönemde, lomber bölgede böbreklerin yakınında yerleşmiş olan ovariumlar daha sonra pelvis minorün içerisindeki normal lokalizasyonlarına inerler. Menarştan önceki dönemdeki boyutları normal reprodüktif erişkin bir kadındaki boyutunun ancak 1/3'ü kadardır. Mobil organlar olup çevrelerinde yer alan organlara bağlı olarak pozisyonları bir miktar değişkenlik gösterebilir.

Gebelik döneminde pelvis içerisinde yükselirler ve gebeliğin on dördüncü haftasında kısmen karın boşluğu içerisinde yerleşirler. Gebeliğin üçüncü trimesterinde tamamen karın boşluğu içerisinde bulunurlar ve doğumdan sonra bir daha gebelik öncesi dönemdeki yerlerine dönmezler(3).

Arterleri: Arteria ovarikadır. Arteria ovarika; ligamentum suspensorium ovarii'nin içerisinde seyrederek pelvise gelir ve hilum ovarii'den ovariuma girer.

Venöz drenaj: Hilustan çıktıktan sonra, ovaryumun yanında lig. latum içinde panpiniform pleksus adı verilen venöz ağı oluşturur. Her bir ovaryan ven bu pleksustan orjin alır ve ovaryan artere eşlik ederek pelvis minörü terk eder. Solda renal vene, sağda inferior vena kavaya dökülür.

Sinirleri: Pleksus ovarikusun üst bölümü; pleksus renalis ile pleksus aortikustan gelen dallardan oluşmaktadır. Alt kısmına ise pleksus hipogastrikus inferior ve superior'dan dallar gelmektedir (4).

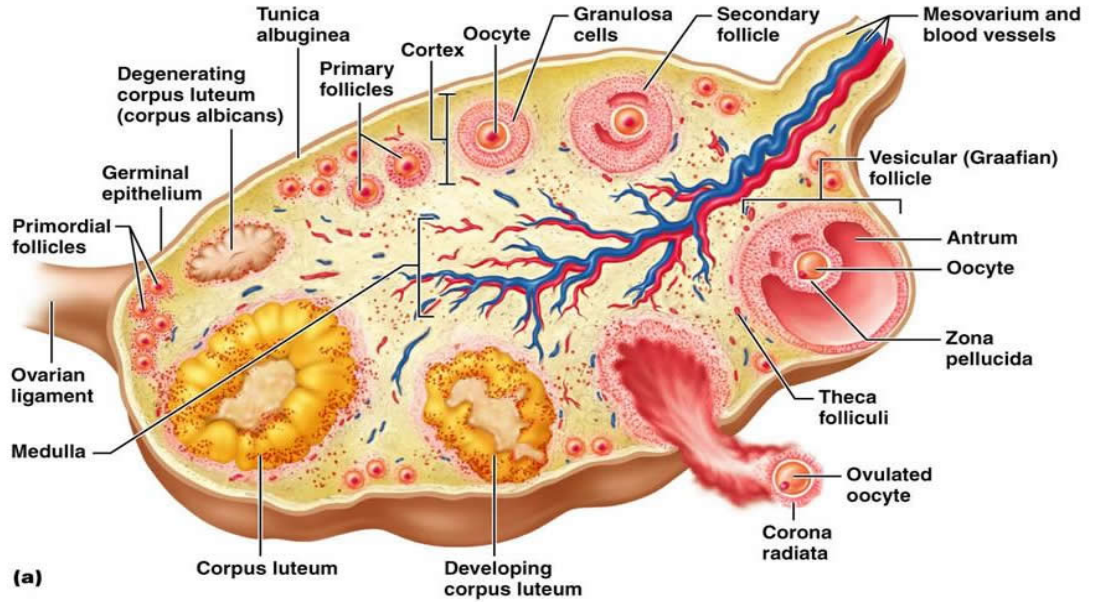


Şekil 2: Kadın genital sisteminin anatomisi

I.C. Overlerin Histolojisi

Ovaryum, bir korteks ve bir medulladan oluşmaktadır. Medulla ya da medullar bölge, ovaryumun merkezi bölgesinde bulunmaktadır ve gevşek bağ dokusu, nispeten büyük, kıvrımlı kan damarları, lenf damarları ve sinirler içermektedir.

Korteks ya da kortikal bölge, medullayı çevreleyecek şekilde ovaryumun periferik bölgesinde yer almaktadır. Korteks, zengin bir şekilde sellüler bağ dokusu içine gömülü ovaryum folliküllerini içermektedir. Foliküllerin etrafındaki stromada dağınık düz kas lifleri bulunur. Bir oosit ve bunu çevreleyen epitel tabakası şeklindeki follikül hücrelerinden oluşan ovaryum folliküllerinin gelişimi karmaşıktır. Doğumla birlikte bütün oogonyumlar, birinci mayoz bölünmenin profazına kadar ilerlemiş olan primer oositlere farklılanırlar. (Şekil 3'de follikül gelişim şematik olarak gösterilmiştir). Medulla ile korteks arasındaki sınır belirsiz olup, zona medullaris; damarsal yapıdan zengin , gevşek hücresel bağ dokusundan oluşmuştur (5).



Şekil 3: Overin follikülleri ve anatomisinin şematik görüntüsü (6)

II. Over kanserlerinde İnsidans

Gelişmiş ülkelerde en sık gözlenen ikinci jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir (1,7). Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir. Bir kadının hayatı boyunca over kanserine yakalanma ihtimali %1.39'dur. Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63'tür (1,7). Postmenopozal dönemde görülen ovaryan neoplazilerin %30'u malign iken, perimenopozal dönemde bu oran %7'dir (8).

III. Over kanserlerinde Etiyoloji

Over kanseri riskini arttıran faktörler yaş, parite ve aile hikayesinin olmasıdır (9). Over kanseri vakalarının büyük bir kısmı sporadiktir ve herhangi bir risk faktörü olmaksızın kadınlarda ortaya çıkar. Parite genetik olmayan en önemli risk faktörüdür. Artan gebelik sayıları ile beraber over kanseri riski progresif olarak düşer. Her bir gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 azalttığı tahmin edilmektedir.

Menstrüel, üremeye ilgili ve hormonal faktörler, over kanseri için en kapsamlı şekilde araştırılmış ve en iyi tanınan risk faktörleridir. Yaşam boyu menstrüel döngünün sayısı da over kanseriyle ilişkilendirilmiştir. Bu da over karsinogenezi sürecinde ovulasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Birçok çalışma, geç menopoz yaşı ile over kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki bulunduğunu göstermiştir. Nuliparite ve düşük doğurganlık tutarlı bir şekilde over kanseriyle ilişkilendirilmiştir.

Birleşik oral kontraseptiflerin (OC) koruyucu etkisi de epitelyal over kanserinin bir diğer ve halk sağlığı açısından en önemli özelliğini oluşturmaktadır. En az bir kez OC kullanmış olanlardaki genel tahmini koruma oranı yaklaşık yüzde 40'tır ve 10 yıl veya daha uzun süre kullananlarda kullanım süresi ile birlikte bu oran da yaklaşık yüzde 60'a kadar yükselmektedir. OC'nin over kanseri riskine karşı olumlu etkisinin OC kullanımı sonlandırıldıktan sonra en az 15-20 yıl boyunca devam ettiği

düşünülmektedir ve bu durum herhangi bir özel OC formülasyonu ile sınırlı değildir(10).

Over kanseriyle ilişkisi meme kanserinininkine kadar tutarlılık göstermese bile menopozda hormon terapisi de over kanseri riskindeki artışla ilişkilendirilmiştir(11).

Üreme faktörlerinin over kanserininin etiyolojisinde kendisini göstermesi, endojen hormonların hastalıkta oynadığı önemli rolü ifade etmektedir. Bununla birlikte, böyle bir ilişkinin epidemiyolojik kanıtları bu güne dek oldukça sınırlı kalmıştır; endojen cinsiyet steroidleri ile over kanseri riski arasındaki ilişki sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip yalnızca birkaç çalışma yayınlanmıştır ve bunların da sonuçları birbirleriyle uyumsuzdur.

Aksine kapsamlı kohortlar dahilinde yürütülen iki adet vaka kontrolü çalışması, (pre veya perimenopozal yaşta) genç kadınların kanlarında dolaşan insülin benzeri büyüme faktörü konsantrasyonlarındaki artış ile over kanseri riskindeki artış arasında ilişki olduğunu göstermiştir(12).

Over kanserinde hormonların rolüne ilişkin daha fazla destek ise endometriozis ve over kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan gelmektedir.

Endometriozisin risk faktörleri olan menarş yaşı, düzensiz menstrüel döngüler ve boy uzunluğu, over kanserinin risk faktörlerine benzerdir; ancak gebelik ve oral kontraseptif kullanımının hastalığın gelişme riskini azalttığı düşünülmektedir. Endometriozis ile over kanseri riski arasında sürekli bir ilişkinin varlığı birçok epidemiyolojik ve klinik çalışmada gösterilmiştir. Prospektif çalışmalar ve aynı zamanda vaka kontrolü çalışmaları da endometriozisli kadınlarda over kanseri riskinin bu hastalığa sahip olmayan kadınlara göre toplamda iki kat arttığını düşündürmektedir(13).

Over kanseri ile diyet arasındaki olası ilişkiler, önceleri uluslararası farklılıklar veya korelasyon çalışmaları temel alınarak ortaya atılmıştır. Aşırı kilo ve obezite, over kanseri riskiyle kısmen ilişkilidir (14). Yağ, protein ve alınan toplam kalori ile pozitif korelasyon gözlenmiştir ve bu korelasyon genellikle endometrium ve meme kanserinininkine aynı yöndedir.

Uzun süredir; over kanserinde ailesel agregasyonların varlığını öne süren klinik gözlemler mevcuttur. BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonlarını taşıyan kadınların daha yüksek over kanseri gelişim riskine sahip oldukları görülmüştür. 70 yaşına kadar over kanseri geliştirme riskinin kümülatif ortalaması BRCA-1 mutasyonu taşıyanlarda %39 ve BRCA-2 taşıyanlarda %11'dir (15).

IV. Histopatoloji(burayı overlerin histopatolojisi diye düzeltmedim.)

Over farklı embriyolojik kökenli dokuların biraraya gelmesi ile oluşmuş bir organ olduğundan bu dokulardan kaynaklanan tümörler de oldukça fazla sayıda ve karmaşıktır. Tüm ovaryan neoplazilerinin %59'u ve over kanserlerinin % 85-90' ı epitelyal dokudan kaynaklanmaktadır(16).

Overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelden köken alır. Endoservikal kanal, endometrium ve fallop tüpleri de çöломik epitel kaynaklıdır. Wolf kanalı da çöломik epitel kaynaklıdır ve ürogenital sistemin yapısında yer alır. Bu çeşitliliğin klinikte en önemli sonucu çöломik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrılaşarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesidir.

IV. A. Seröz Tümörler

En sık görülen histolojik tiptir. Yüksek kolumnar epitel ile döşeli bu kistik neoplazmlar overin en sık görülen tümörleridir (%65-70). Tüm over tümörlerinin 1/3'ü, tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir. En sık 45-65 yaş arası görülürler. Özellikle yaşlı kadınlarda sıklıkla bilateraldir. Genellikle asemptomatiktir ve diğer jinekolojik hastalıkların ultrasonografi ile araştırılması sırasında tesadüfen bulunur. En yaygın semptomlar ağrı, vajinal kanama ve abdominal distansiyondur (17).

IV. A. a. Benign Seröz Tümör

- 1)Seröz kistadenom
- 2)Seröz adenofibrom

3)Seröz yüzey papillomu

Makroskopik olarak, serozal inklüzyon kistleri ve over yüzeyindeki papiller yapılardan ayırım yapmak için bu lezyonların 1 cm'den büyük olması gerekmektedir. Seröz kistadenomların dış yüzeyi düzgündür ve iç yüzünde küçük papiller çıkıntılar olabilir. Kistin içeriği sulu ve çok nadiren bulanık veya kanlıdır. Adenofibromlar solid, kesit yüzü süngerimsi olup renksiz sıvı içerir. Kistik adenofibromlar solid ve kistik alanlar içerir. Yüzey papillomları overin yüzeyinde değişen boyutlarda papillomatöz çıkıntılar olarak görülür (18).

Tablo 1: Epitelyal Over tümörlerinin histopatolojik sınıflandırması (WHO 2014)

| |
|--|
| 1.Seröz tümörler |
| Benign |
| Seröz kistadenoma |
| Seröz adenofibroma |
| Seröz yüzey papillomu |
| Borderline |
| Seröz borderline tümör/Atipik proliferatif seröz tümör |
| Seröz borderline tümör-mikropapiller varyant/ Non-invazif düşük dereceli seröz karsinoma |
| Malign |
| Düşük dereceli seröz karsinoma |
| Yüksek dereceli seröz karsinoma |
| 2.Müsinöz tümörler |
| Benign |
| Müsinöz kistadenoma |
| Müsinöz adenofibroma |
| Borderline |
| Müsinöz borderline tümör / Atipik proliferatif müsinöz tümör |
| Malign |
| Müsinöz karsinoma |
| 3.Endometrioid tümörler |
| Benign |
| Endometriotik kist |
| Endometrioid kistadenoma |
| Endometrioid adenofibroma |
| Borderline |
| Endometrioid borderline tümör / Atipik proliferatif endometrioid tümör |
| Malign |
| Endometrioid karsinoma |
| 4.Berrak hücreli tümörler |
| Benign |
| Berrak hücreli kistadenom |
| Berrak hücreli adenofibroma |
| Borderline |
| Berrak hücreli borderline tümör / Atipik proliferatif berrak hücreli tümör |
| Malign |
| Berrak hücreli karsinoma |
| 5. Brenner tümörler |
| Benign |
| Brenner tümör |
| Borderline |
| Borderline Brenner tümör / Atipik proliferatif Brenner tümör |
| Malign |
| Malign Brenner tümör |
| 6. Serömüsinöz tümörler |
| 7. Andifferansiye karsinoma |

Mikroskopik olarak, benign seröz tümörler kist veya kistleri döşeyen tek katlı prizmatik epitel ile karakterlidir. Histolojik olarak tuba uterinanın epiteline benzemektedir. Silialar daima değişen oranlarda bulunmakla birlikte bazen sadece fokal olarak görülmektedir. Belirgin fibröz stroma olduğu zaman adenofibroma denilmektedir. Seröz kistadenom ve seröz kistadenofibromlarda; seröz borderline tümör/ atipik borderline tümör alanları fokal olarak bulunabilir. Eğer bütün epitelyal hacmin %10'undan daha az ise fokal epitelyal proliferasyon gösteren seröz kistadenoma/fibroma tanımı kullanılmaktadır(19).

IV. A. b. Seröz Borderline Tümörler / Atipik Proliferatif Seröz Tümör

Seröz borderline tümörler/ atipik proliferatif seröz tümörler invazif olmayan tümörler olup, büyük oranda epitelyal proliferasyon ve sitolojik atipi içerirler. Ortalama görülme yaşları 42'dir.

1929 yılında tanımlanan overin seröz borderline tümörleri günümüzde tüm over malignitelerinin yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (20).

Tümör sıklıkla asemptomatiktir, fakat nadiren abdominal distansiyon veya kistik tümörün torsiyonu ya da rüptürü esnasında ağrı olabilir. Seröz borderline tümürlü genç kadınlarda yüksek oranda infertilite görülür (21).

Makroskopik olarak büyük multiloküle kistik tümörlerdir. Kistin iç yüzü papiller yapılar içerir. %40–70 olguda dış yüze doğru ekzofitik olarak büyümüş papiller yapılar görülür (20).

Mikroskopik olarak seröz borderline tümörler, benign tümörlerden daha kompleks yapı, sitolojik atipi ve proliferatif aktivite gösterirler. Psammom cisimcikleri ve stromal lenfositik infiltrasyon görülebilir; fakat stromal invazyon yoktur (19, 20,22).

Fibroblastik stromal komponentin belirgin olduğu adenofibrom ya da kistadenofibrom varyantlarında glandları ve/veya kistleri döşeyen epitel seröz borderline tümör görünümündedir (20). Borderline tümörlerin %10'unda, stromal mikroinvazyon görülür. Mikroinvazyon tümörün bir veya daha fazla odağında maksimum doğrusal boyutu 5 mm'yi aşmayan invazyondur (18).

Peritoneal implantlar borderline seröz tümörlerde % 20–59 oranında bildirilmektedir (23). Omentum invaziv implantların en sık rastlandığı alandır. İnvaziv implantlar benign epitelyal inklüzyonlar ve endosalpingiozis odağından ayırt edilmelidir. Sıklıkla fibröz stroma mevcuttur. Küçük yuvarlak glandlar endosalpingioziste de karakteristiktir, fakat tipik tubal epitelle döşelidirler (21).

IV. A. c. Seröz Karsinoma

1)Düşük dereceli seröz karsinoma

2)Yüksek dereceli seröz karsinoma olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılmaktadır.

Düşük dereceli seröz karsinoma'da KRAS ve BRAF mutasyonu sık gözlenirken p53 mutasyonu görülmez. Yüksek dereceli seröz karsinomada ise p53 mutasyonu nerdeyse vakaların tamamında görülmektedir (24).

Yüksek dereceli seröz karsinomada şiddetli nükleer atipi içeren anaplastik epitelyal hücreler dikkati çeker (18,19,20).

Seröz karsinoma; mikroskobik boyutlardan, 20 cm ya da daha fazla boyutlara dek ulaşabilir. Düşük dereceli seröz karsinomlar çoğunlukla multiloküler kistik yapıdadır. Yumuşak kolay parçalanabilen papillalar kavileri doldurabilir. Dış yüzey düzgündür, bazen yüzey papillaları içerir. Yüksek dereceli seröz karsinomlar solid nekrotik ve hemorajik alanlar içerir (20). İnce mikropapiller yapıların birleşmesi sonucu tipik olarak dantele benzer görünüm ortaya çıkar. Aradaki yarıklar ince, uniform ve radial dizilim gösterir. Nadiren mikropapiller yapılar bulunur. Bazaar dev hücrelerin bulunması önemli bir ayırıcı tanı kriteridir (18,19,20).

IV. B. Müsinöz Tümörler

Tüm epitelyal over kanserlerinin %10'unu oluştururlar. Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i maligndir. Seröz tümörlerin aksine %10'dan azı bilateralidir. Tamamı veya bir kısmı intrasitoplazmik müsin içeren epitelyal hücrelerden oluşan over tümörleridir, gastrik foveolar-tip veya intestinal tipte epitele benzeyebilirler(20).

IV. B. a. Müsinöz Kistadenoma/ Adenofibroma

Benign, kistik tümörler olup müsinöz gastrointestinal tip epitelle döşelidirler. Nadiren belirgin bir fibröz stromaya sahip olabilirler ve o zaman da müsinöz kistadenofibroma olarak isimlendirilirler (25). Müsinöz kistadenomalar, bütün primer over müsinöz tümörlerinin %80'ini oluşturmaktadırlar. Müsinöz adenofibromalar ise oldukça nadirdir.

Müsinöz kistadenom genellikle genç kadınlarda gelişen bir tümördür. Yaklaşık 15-30 santimetre boyutlarındadırlar. Ancak 60 santimetreye kadar büyümüş olan müsinöz kistadenomlar da literatürde mevcuttur (26).

IV. B. b. Müsinöz Borderline / Atipik Proliferatif Müsinöz Tümör

Müsinöz borderline tümörler atipik gastrointestinal tip epitelle döşeli invaziv olmayan tümörlerdir. Tümör %8-10 oranında çift taraflı olabilir. Ovaryan epitelyal 'borderline' neoplazilerin %30-50'si, over karsinomlarının ise %6-10'u müsinöz tiptir (27).

IV. B. c. Müsinöz Karsinoma

Gastrointestinal tip epitelle döşeli invaziv malign epitelyal tümördür. İntrasitoplazmik müsin birikimi görülür. İnvaziv müsinöz over kanseri tümör içerisinde belirgin histolojik variabilite gösterir ve yaygın örnekleme gerektirir. En malign foküsü bulmak için en azından santimetre başına bir kesitin incelenmesi önerilir (20). Çoğu ovarian müsinöz karsinoma, intestinal tip hücreler içerdiğinden sadece temel histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistemin metastatik karsinomlarından ayıramayabilir. Primer ovarian neoplazmlar genellikle serozaya yayılır. Nadiren barsak mukozasına metastaz yaparlar. Buna rağmen gastrointestinal lezyonlar sıklıkla lenfatik ve vasküler yolla veya direk yayılımla overlere metastaz yapar.

Müsinöz karsinomaların metastaz veya rüptürü pseudomiksoma peritoneiye yol açar. Peritoneal kavite, tümörün kist içeriğine benzer müsinöz karakterde bir materyal ile doludur.

IV. C. Endometrioid Tümör

IV. C. a. Endometriotik Kist

Endometriotik kistler endometriozisin kistik formlarıdır. Kistin boyutları 15 cm'e kadar ulaşabilir. Histolojik olarak belirtilen, üç bulgudan ikisinin varlığı endometriozis tanısı için gereklidir; endometrial gland, endometrial stroma ve hemosiderin yüklü makrofajlar. Bazı olgularda yoğun histiositik reaksiyon içinde küçük bir alanda saptanan endometrial epitel tek histolojik bulgu olabilmektedir.

IV. C. b. Endometrioid Kistadenoma/ Adenofibroma

Endometrioid kistadenomalar benign endometrioid epitelle döşeli kistik neoplazmlar olup endometriozisteki endometrial stroma ve hemosiderin yüklü makrofajların bulunmaması ile karakterizedir. Endometrioid adenofibroma da ise kistadenomlardan farklı olarak belirgin bir fibrotik stroma mevcuttur.

IV. C. c. Endometrioid Borderline Tümör / Atipik Proliferatif

Endometrioid Tümör

Atipik endometrioid tip hücrelerle döşeli, stromal invazyon içermeyen, kalabalık glandlardan oluşmuş, atipik proliferasyon alanlarının izlendiği solid veya kistik tümördür. Over'in endometrioid borderline tümörleri oldukça nadir olup bütün epitelyal over tümörleri içerisinde %0.2'lik bir kısmı oluştururlar. Çoğu vakada endometriozis birikteliği mevcuttur. Ortalama görülme yaşı 51'dir. Makroskopik olarak boyutları değişken olup ortalama çap 9 cm'dir. Tümör tipik olarak solid görünümündedir, fakat bazen kistik olabilir. Endometrioid borderline tümörler 2 major büyüme patterni gösterirler; adenofibromatöz ve intrakistik.

Adenofibromatoz büyüme patterninde olanlar, kalabalık endometrial benzeri glandlarla ve stroma içinde gömülü kistik alanlarla karakterizedir. Stroma kollajenöz görünümündedir. Büyük büyütmede nükleer kalabalıklaşma, nükleer atipi ile birlikte epitel stratifikasyonunda artma gibi epitelde atipik proliferasyon bulguları mevcuttur. Epitelyal stratifikasyon, borderline

endometrioid tümörleri, benign olan kistadenofibromlardan ayıran en belirgin özelliğidir (20,27).

IV. C. d. Endometrioid Karsinoma

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%10-15). Beşinci ve altıncı dekatlarda sıklığı artmaktadır. Histolojik olarak endometriumun endometrioid adenokarsinomuna benzer ve olguların %15-20' sine primer endometrial kanser eşlik etmektedir (28). Bu birliktelik tanısallık açıdan metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayırımında büyük zorluklar yaratır. Ancak eşzamanlı primer endometrial adenokarsinoma olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Ayırıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Sıklıkla ovaryan endometrioid karsinoma endometriozis zemininde gelişmektedir (%10-42) ve bu kanserlerde benign-malign geçiş izlenebilir(29). Borderline endometrioid tümörler histolojik olarak endometrial hiperplazi veya polip benzeri yapılar olan kalabalık glandüler komponentler içerirler.

IV. D. Berrak Hücreli tümörler

IV. D. a. Berrak Hücreli Kistadenoma / Adenofibroma

Dış yüzeyi düzgün ve kesit yüzü soliddir. Küçük kistlerden oluşur. Mikroskopik olarak tübüloglandüler yapılarda hobnail hücreleri ve eozinofilik geniş sitoplazmalı berrak görünümlü hücreler bulunur. Nükleer atipi minimaldir. Adenofibroma da stroma fibromatöz özelliktedir (20).

IV. D. b. Berrak Hücreli Borderline Tümör

Overin bütün borderline proliferatif tümörlerinin 1%'inden azını oluştururlar. Çapları değişken olup ortalama 6 cm'dir. Berrak hücreli karsinoma komponentini ekarte etmek için çok dikkatli makroskopik inceleme yapmak gerekmektedir. Bu tümörler, glandüler epitelde atipi içeren fakat stromal invazyonun mevcut olmadığı berrak hücreli adenofibromatöz tümörlerdir. Kist ve glandülerin iç yüzeyi küboidal ve hobnail hücrelerle döşeli olup epitelyal tabakalanma artışı mevcuttur. Nükleolus belirginliği ve kaba kromatin kümeleriyle karakterli nükleer atipi görülebilir. Papiller yapılar veya glomerül benzeri yapılar nadiren görülür. Bazen epitelyal proliferasyon berrak

hücrelerden oluşan solid morullar şeklinde görülebilir. Bu durumda berrak hücreli karsinomdan kesin olarak ayırt etmek zordur (20,29).

IV. D. c Berrak Hücreli Karsinoma

Tüm over kanserlerinin %10'unu oluşturur. Berrak hücreli karsinoma daha ziyade beşinci ve yedinci dekatlar arasında görülür. Tanı sırasında ortalama yaş 57'dir. Makroskopik olarak ortalama 15 cm. çapında olan bu tümör genellikle kalın duvarlı olup çok sayıda polipoid nodüller içeren uniloküler kist görünümündedir. Tipik olarak unilateral olup sol overde daha sık olduğu bildirilmiştir (30). Overde görülen berrak hücreli karsinom histolojik olarak uterustakine veya in utero dietilstilbestrol (DES) maruz kalan genç hastaların vajenindekine benzer. Birçok temel histolojik paterni vardır (tübülökistik, papiller, solid vb)(20). Tümör, berrak hücreler ile hiperkromatik ve sitoplazma üst sınırına yerleşmiş nükleusa sahip, kabara çivisi hücrelerinden oluşur. Uzun berrak hücreler, bol berrak veya vakuollü sitoplazma, hiperkromatik irregüler nükleus ve değişik ölçülerde nükleoluslara sahiptir.

Berrak hücreli karsinoma endometriozis ile en sık birliktelik gösteren tümördür. Bazen endometrioid karsinoma odaklarına da rastlanılabilir. 1967'de Scully ve Barlow, bu tümörlerin endometriozis ve endometrioma ile beraber olduğunu tespit edip tümörde bir Müllerian orjin olduğunu öne sürmüşlerdir (31).

IV. E. Brenner Tümörleri

IV. E. a. Brenner Tümörü

Benign over tümörlerinin %5'ini oluşturmaktadır. 30-60 yaş arasında izlenirler. Asemptomatik olup ve çoğu insidental olarak saptanır. Mikroskopik olarak fibröz stroma içinde nükleer groove ve belirgin hücre sınırları olan transizyonel tip epitel hücrelerinin oluşturduğu adalar ve yuvalar izlenmektedir. Solid yuvaların ortasında eozinofilik materyal içeren lümen yapıları bulunur.

IV. E. b. Borderline Brenner Tümörü

Bu tümörler transizyonel tip epitelle döşeli olup benign Brenner tümörlerden daha fazla epitelyal proliferasyon göstermekle beraber stromal invazyon bulunmamaktadır. Genellikle unilateraldir ve tipik olarak 10-15 cm çapta, multiloküler kistlerdir. Karakteristik olarak kist lümenine projekte olan papiller ve polipoid yapılar izlenir. Papiller komponent düşük dereceli non-invaziv papiller transizyonel hücreli (ürotelyal) karsinomaya benzemektedir. Borderline Brenner tümöründeki hücresel özellikler benign Brenner tümördeki tanımlanandan çok farklılık göstermez. Belirgin nükleolus ve nükleer çentiklenme her ikisinin de özelliğidir. Borderline Brenner tümöründe birkaç adet normal mitoz görülebilir ancak stromal invazyon görülmez (18,20,22).

IV. E. c. Malign Brenner Tümörü

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin düşük dereceli transizyonel karsinomuna benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Tanı anında vakaların yaklaşık %80'i overe sınırlıdır. Bu tümörler en sık müsinöz tümörler olmak üzere diğer epitelyal tümörler ile birliktelik gösterebilir. Ancak benign veya borderline Brenner komponenti içermiyorsa transizyonel hücre benzeri diferansiyasyon gösteren yüksek dereceli seröz veya endometrioid karsinom akla gelmelidir. Kemoterapiye yanıtı en iyi olan over kanserlerindedir (27). Borderline transizyonel hücreli (Brenner) tümöre atipik proliferatif Brenner tümörü de denir. Genellikle tek taraflı multiloküle kistik tümörlerdir. Stromal invazyon göstermezler.

IV. F. Serömüsinöz Tümörler

IV. F. a. Serömüsinöz Kistadenoma/ Adenofibroma

Epitelin en az %10'unda bulunan 2 veya daha fazla mülleryan hücre tipinden oluşan benign kistik neoplazmdır. Nadiren bazı tümörler belirgin fibröz stromaya sahip olurlar ve serömüsinöz adenofibroma olarak isimlendirilirler (20).

Makroskopik olarak bu tümörler, genellikle uniloküler kistler halinde bulunurlar, iç yüzeyleri düzgündür. Seröz veya müsinöz sıvı içeriğine sahip olabilirler. Kistik komponente solid komponent de eşlik edebilir.

IV.F.b. Serömüsinöz Borderline/ Atipik Proliferatif Serömüsinöz Tümör

Ortalama tümör çapı 8-10 cm.dir(32). Bu tümörler tipik olarak uniloküler olup iç yüzeyleri düzgündür ve akışkan bir sıvı içeriğine sahiptirler. Kist iç yüzeyinde değişen oranlarda papiller projeksiyonlar olabilir. % 40'a varan oranda bilateral olarak saptanır (20).

Arşitektürel olarak seröz borderline tümörlere benzer özelliklere sahiptirler. Papilla veya kist yüzeyini döşeyen epitel tipik olarak strafiye olup genellikle endoservikal tip müsinöz veya seröz epitelden oluşur. Mitotik figürler sık görülmez (33).

IV. F. c. Serömüsinöz Karsinoma

Ortalama tümör çapı 12 cm olup , %50' den fazlası bilateraldir. Bu tümörler unilokuler veya multilokuler olup solid alanlar içerirler. Papiller çıkıntılar hem iç hem de dış yüzeyde görülebilir (20).

Mikroskopik olarak endoservikal tip müsinöz ve seröz epitelin kist veya papillaları döşediği stromal invazyonun mevcut olduğu karsinomadır. Arşitektürel olarak seröz karsinomun bütün malignite kriterleri bu tümör için de geçerlidir (20,27).

ENDOMETRİUM

I. Endometrium'un Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

I. A. Embriyolojisi

Müllerian kanallar insan embriyosunda gebeliğin yaklaşık 40'ıncı gününde ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta kalınlaşmalar şeklinde gözlenirler, daha sonra mezonefrozun sefalik ucunda orta mezodermin lateral kenarındaki çöломik epitelde invajinasyonlar meydana gelir. Kanallar başlangıçta hücre kordları halindedir ve kaudale doğru mezonefrik kanallarla birlikte uzanırlar.

İki müllerian kanal merkezi lümen meydana getirirler. Ürorektal septumla kaudalde birleşirler. Müllerian kanallar 63'üncü günde birleşip

uterusu oluştururlar. Aralarında oluşan konstrüksiyonla korpus ve serviks bölünmeye başlarlar (34). Korpus, mukoza (endometrium), kas (myometriyum) ve seroza katlarına hamileliğin dokuzuncu haftasında differansiye olur ve bir hafta sonra endometriumda bezler meydana gelmeye başlar. İntrauterin hayatın geri kalan kısmında hem endometrium hem myometriyum gelişmeye devam eder. Doğumda endometriumun görünümü annenin hormonal durumundan etkilenir, proliferatif ya da sekretuar olabilir. Yaklaşık doğumdan bir ay sonra bu fonksiyonel aktivite durur ve endometrium puberteye kadar atrofik olarak kalır (35).

I.B. Anatomisi

Uterus, anatomik olarak pelvis boşluğunda yer alır ve önde mesane, arkada rektum ile komşu olup, kas dokusu ağırlıklı bir organdır (34). Erişkin nulliparlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığında olup, 30-40 gram ağırlığındadır. Uterus anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir (35). Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu ağıldıkları düzeyin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu ağıldıkları düzeyden istmusa kadar uzanır. İstmus 0.5 cm uzunluktadır ve serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vajen ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vajen duvarının altında kalan portio vaginalis ve vajen duvarının üzerinde kalan portio supravajinalis olarak iki bölüme ayrılır. Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vajene ağılır. Servikal kanalın uterus kavitesine ağılan kısmı internal os, vajene ağılan kısmı ise eksternal os adını alır (34,35).

I.C. Endometrium'un Histolojisi

Korpus uteri histolojik olarak üç tabakadan oluşur. Sırasıyla içten dışa doğru: 1)Endometrium: Stratum bazale ve endometrial glandların bulunduğu stratum fonksiyonaleden oluşur.

2)Myometrium: Düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur.

3)Seroza: Korpus uteriye ön ve arkadan, serviks uteriye ise sadece arkadan saran periton yaprağıdır.

Serviks uteri ise iç kısımda histolojik olarak tek katlı silyalı kolumnar epitelden oluşan endoserviks ve çok katlı keratinize skuamöz epitel ile döşeli ekstoserviks ve bunun dışında fibröz ve müsküler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur (35).

II. Endometrium kanseri İnsidans ve Etiyolojisi

Endometrium kanseri kadınlarda dünya genelinde en yaygın yedinci ve gelişmiş ülkelerde meme, akciğer ve kolorektal kanserler'den sonra dördüncü kanserdir. Bu kanser, mortaliteden ziyade yeni vaka sayısı açısından önem taşımaktadır (7,38). En yüksek insidanslar, Asya'dan veya Afrika'nın kırsal bölgelerinden yaklaşık 10 kat daha yüksek insidanslara sahip olan Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da görülmektedir (7,39). Bu bölgelerde endometrium kanseri, kadın genital yollarının en yaygın kanseridir (7).

Postmenapozal kadınların hastalığıdır, 55-59 yaşlarında görülme sıklığı tepe noktasına ulaşır ve sonrasında azalır (18.1/100.000). Hayat boyu kadınların endometrium kanseri tanısı alma riski %2.68'dir. Son 2 dekada endometrial kanser insidansının arttığı görülmüştür. Bu durum sıkça kullanılmaya başlanan östrojen replasman tedavisine ve toplumda yaşlı popülasyonun artmasına bağlanmıştır (36,37).

III. Histopatoloji

III. A. Endometrioid Karsinoma (EK)

Endometriumun normal endometriumu taklit eden bez yapıları oluşturan primer adenokarsinomudur (20). Tüm endometriyal karsinomaların dörtte üçünü oluşturmaktadır (40). Tanım olarak bu tümörler %10'dan fazla skuamöz, seröz, müsinöz veya berrak hücre değişiklikleri göstermezler (40,41). Tanı sırasında %50 iyi, %35 orta, %15 ise kötü diferansiasyon gösterirler (20).

Endometrioid karsinoma olgularının %80'i postmenopozaldır. Yaş ortalamaları 59'dur (40). Genç hastalarda tümör genellikle düşük derecelidir ve minimal invazivdir. Makroskopik olarak endometrioid karsinoma derin invazyon gösterdiğinde bile genellikle uniform olarak ekzofitiktir. Alt uterin segmente uzanım sıklıdır. Olguların yaklaşık %20'sinde servikal tutulum vardır.

Yapısal derecelendirmede solid alanların tüm tümör içinde kapladığı alana bakılır ve % olarak ifade edilir. Buna göre %5 ve daha az alan kaplıyorsa derece 1; %6-50 arasında ise derece 2, %50'den daha fazla solid alan varsa derece 3 olarak tanımlanır (20).

Tablo 2: Uterin Korpusun Epitelyal Tümörleri, Öncül ve Tümör Benzeri Lezyonları (DSÖ 2014)

| |
|--|
| Prekürsörler |
| Atipisiz hiperplazi |
| Atipik hiperplazi / Endometrioid intraepitelyal neoplazi |
| Endometrial karsinomalar |
| Endometrioid karsinoma |
| Skvamöz differansiyasyon |
| Villoglanduler |
| Sekretuar |
| Musinöz karsinoma |
| Seröz endometrial intraepitelyal karsinoma |
| Seröz karsinoma |
| Berrak hücreli karsinoma |
| Nöroendokrine tümörler |
| Düşük dereceli nöroendokrin tümör |
| Karsinoid tümör |
| Yüksek dereceli nöroendokrin karsinoma |
| Küçük hücreli nöroendokrin karsinoma |
| Büyük hücreli nöroendokrin karsinoma |
| Mikst hücreli adenokarsinoma |
| Undiferansiye karsinoma |
| Dediferansiye karsinoma |
| Tümör benzeri lezyonlar |
| Polip |
| Metaplaziler |
| Arias- Stella reaksiyonu |
| Lenfoma benzeri lezyon |

EK'lar metaplazi olarak da adlandırılan çeşitli tiplerde hücresel diferansiasyon da gösterebilirler. Diferansiye hücre tipleri sitolojik olarak müsinöz, sekretuar veya tubal (silialı) hücre tiplerini içerirler. Bu tümörler genellikle düşük derecelidir ve çok iyi prognoza sahiptirler (42).Tubal epitele benzer silialı hücreler ile döşeli malign glandlar hemen her zaman iyi diferansiye olup kribriform patern gösterir. Bu alanlar özellikle tubal metaplazi gösteren benign proliferasyonlar ile karıştırılmamalıdır.

Sekretuar diferansiasyon gösteren tümörler EK'ların %1-2'sini oluşturur. Tümörü oluşturan bezleri döşeyen epitelde sekretuar endometriuma benzer şekilde subnükleer veya supranükleer glikojen vakuelleri görülür (43). Tıpkı diğer varyantlar gibi EK' nın bir komponenti olarak ya da baskın komponent olarak izlenebilir (41). Bu tümörün kötü prognozlu berrak hücreli karsinomdan ayrılması önemlidir. Ayrıca sekretuar etki içeren atipik hiperplazilerden ayrılmaları güçlük arzedebilir (40).

Skuamöz diferansiasyon EK'ların %20-50'sinde çeşitli miktarlarda görülebilir (20). Skuamöz varyant tanısının konabilmesi için skuamöz komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir (20). Aslında skuamöz diferansiasyonun klinik ya da prognostik önemi olmamakla birlikte tanınması solid büyüme paterninden ayrılması için önemlidir.

III. B. Müsinöz Karsinoma

Endoserviksin müsinöz karsinomuna benzer nadir bir tiptir. Endometrial kanserlerin çoğu fokal müsin içerir ancak müsinöz karsinom'da tümörün %50'sinden fazlası müsin içeren, bazalde yerleşmiş nükleuslara sahip hücrelerden oluşur. Müsin ile dolu kistik glandüler alanlar tipiktir. Nükleer atipi hafif ya da orta derecededir. Mitotik aktivite belirgin değildir. Düşük derecelidir. Prognoz çok iyidir (20).

III. C. Seröz Karsinoma

Tip II endometrial kanserdir. Genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriumdaki gelişir. Overin seröz karsinomuna benzer papiller patern yaygın bulgusudur. Sıklıkla kompleks, geniş, kaba fibrovasküler kuru

döşeyen pleomorfik, belirgin atipi sergileyen epitelyal hücrelerden oluşur. Mitoz sıktır ve atipik mitozlar içerir. Glandüler ve solid alanlar olabilir. %30-50 oranında “psammom cisimcikleri” görülebilir. Belirgin nükleer atipi her zaman vardır ve tümörü seröz karsinom olarak adlandırmak için gereklidir.

III. D. Berrak Hücreli Karsinoma

Tip II endometrial kanserdir, görülme sıklığı %1-6 arasında değişir. Sıklıkla atrofik endometrium ve endometrial polip zemininden gelişirler. Solid, papiller, tübüler ve kistik patern sergileyebilir. Papiller patern en sık izlenen formudur. Papillalar genellikle kısa ve dallanan yapıda olup sıklıkla hyalinize stroma içerirler. Bu alanlarda psammom cisimcikler de görülebilir. Solid patern eozinofilik hücrelerle karışık glikojen içeren berrak hücre kitlelerinden oluşur. Papiller, tübüler ve kistik patern ise dominant olarak hobnail hücrelerini içerir. Nükleer atipi her zaman belirgindir. Mitotik aktivite yüksektir, anormal mitozlar görülür. Tümörlerin 2/3'ünde yoğun eozinofilik ekstrasellüler globüller (hyalen cisimler) mevcuttur.

Berrak hücreli karsinomalar yüksek dereceli tümörlerdir. Derin invazyon yapma eğiliminde olup agresif gidişlidirler (20,27). Bu tümörü seröz karsinomadan veya endometrioid karsinomanın sekretuar ve skuamöz varyantlarından ayırmak oldukça zordur. ER ve PR antikoru ile negatif reaksiyon gösterirler. Seröz karsinomada olduğu gibi diffüz, kuvvetli bir p53 ekspresyonu görülmez. Ki-67 ile en az %25-30 pozitiflik saptanır. PTEN ve P53 somatik mutasyonları olguların %30-40'ında mevcuttur (20).

III. E. Mikst Tip Adenokarsinoma

Endometrial Tip I (endometrioid, müsinöz karsinom) ve tip II karsinomun (seröz ya da berrak hücreli) karışımından oluşur. Bu tanı için bir komponent tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır (20).

III. F. Andiferansiye / Dediferansiye Karsinoma

Andiferansiye karsinoma herhangi bir yönde diferansiyasyon göstermeyen malign epitelyal tümördür. Dediferansiye karsinomada ise

andiferansiye alanlar yanı sıra derece 1 veya 2 endometrioid karsinoma alanları mevcuttur.

NAPSİN-A

Napsin-A, tip 2 pnömosit, alveolar makrofaj ve böbreklerden eksprese edilen, peptidaz A1 ailesine ait bir aspartik proteinaz olup sürfaktan B proteinin yapımında önemli bir işlevi vardır. Böbreklerde proksimal tübüllerde sentezlenir ve protein katabolizmasında rol oynar.

Napsin-A, akciğer adenokarsinomunun bilinen tanı koydurucu immünohistokimyasal belirteçidir. Bunun yanısıra papiller renal hücreli karsinoma (79%) ile renal hücreli karsinomların diğer subtiplerinde ve bazı tiroid karsinomlarında ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir (57).

ÇALIŞMANIN AMACI

Over ve endometrium'un berrak hücreli karsinomlarının diğer primer ovaryan ve endometriyal epitelyal tümörlerle ayırıcı tanısını yapabilmek için kullanılan mevcut immunohistokimyasal antikorlar halen üzerinde çalışılan konulardandır. Bizim çalışmamızın amacı; Napsin-A antikorunun primer ovaryan ve endometriyal kaynaklı berrak hücreli karsinomlarda ekspresyonlarını araştırmak ve diğer ovaryan ve endometrial epitelyal tümörlerle ayırıcı tanıdaki rolünü belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

I.Olgu Seçimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda arşiv kayıtlarındaki raporlar incelenerek 01.01.1998- 01.07.2015 yılları arasında tanı almış 36 adet ovaryan ve 27 adet endometrial berrak hücreli, endometrioid ve seröz karsinoma olgularının kayıtlarına ulaşıldı. Olgulara ait preparatlar incelenerek tümör içeren uygun parafin bloklar seçildi.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21.07.2015 tarih ve 2015-14/5 no'lu kararı ile onay alındı.

Olguların materyallerine ait %10'luk formol içinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanmış kesitleri anabilim dalımıza ait arşivden çıkarılarak yeniden değerlendirildi.

II. İmmünohistokimyasal Yöntem

HE ile boyalı kesitlerin incelenmesi ile immünohistokimyasal boyamalar için her olguda tümörün morfolojisini en iyi temsil eden ve değerlendirmeye uygun preparatlar seçildi. Bu preparatların, patoloji arşivindeki parafin bloklarından yapılan kesitlere Napsin-A immünohistokimyasal (İHK) boyaması uygulandı. Napsin-A antikoru için kontrol bloğu olarak akciğer dokusu kullanıldı. Bu dokulara uygun antikor konsantrasyonları belirlendi.

III. İmmünohistokimyasal Boyama

Napsin-A ile immünohistokimyasal boyama için bir saat etüvde bekletilen lamlar Bond Max İmmunohistokimya Boyama Cihazına yerleştirildi ve aşağıdaki prosedür uygulandı:

- 1)40 dakika deparafinizasyon
- 2)EDTA ile Ph 6'da antijen geri kazanımı yöntemi

3) Otuz dakika boyunca 1/400 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu(Monoklonal fare anti Napsin-A protein reseptör antikorunu-Novocastra, Clone 1P64)

4) Altı dakika boyunca mixed DAB refine

5)Harris hematoksilin ile zıt boyama

Makineden çıkarılan lamlar 3 kez 3 dakika saf alkolde,ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende bekletildi. Sakura Tissue-Tek Film kapama cihazında film ile kapama yapıldı.

IV. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal değerlendirmede Napsin-A antikorunu ile sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi. Değerlendirme 2 patolog tarafından subjektif ve semikantitatif olarak yapıldı. Olgularda pozitif boyanan alanların yüzdesi (yaygınlığı) ve boyanma şiddeti birlikte değerlendirildi.

Yaygınlık skoru:

1: Boyanan hücreler tümör hücrelerinin %25'inden az

2: Boyanan hücreler tümör hücrelerinin %25 ile %50'si arasında

3:Boyanan hücreler tümör hücrelerinin %50'sinden fazla olarak belirlendi.

Şiddet skoru:

1: Zayıf boyanma

2: Orta derecede boyanma

3: Şiddetli boyanma olarak belirlendi.

V. İstatiksel Yöntem ve Analiz

Verinin istatiksel analizi SPSS 20.0 (Ver.13.0.Chicago,IL) istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen veri için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. P değerinin 0.05' ten küçük olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Genel Bulgular

Çalışma kapsamına Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01.01.1998- 01.07.2015 tarihleri arasında tanı almış toplam 36 adet ovaryan ve 27 adet endometrial kanserli 63 olgu çalışmaya dahil edildi (Tablo 3 ve 4). Olguların yaşı ve diğer klinik bilgileri elektronik dosya sisteminden elde edildi.

Over berrak hücreli karsinoma olgularının yaşları 48 ile 83 arasında değişmekte olup ortalama yaş 60, endometrioid karsinom olgularının yaşları, 30 ile 56 arasında değişmekte olup ortalama yaş 43.8, seröz karsinom olgularının yaşları 47 ile 69 arasında değişmekte olup ortalama yaş 58.5 bulundu (Tablo 3).

Tablo-3: Ovaryan kanserli olgularda gruplara göre olguların yaş dağılımı

| TANI | OLGU SAYISI | MİNİMUM YAŞ | MAKSİMUM YAŞ | ORTALAMA DEĞER |
|-------------------------|-------------|-------------|--------------|----------------|
| SERÖZ KARSİNOM | 13 | 47 | 69 | 58.5 |
| BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM | 16 | 48 | 83 | 60 |
| ENDOMETRİÖİD KARSİNOM | 7 | 30 | 56 | 43.8 |

Endometrium berrak hücreli karsinoma olgularının yaşları 58 ile 68 arasında değişmekte olup ortalama yaş 63.3, endometrioid karsinom olgularının yaşları 49 ile 81 arasında, değişmekte olup ortalama yaş 65.4, seröz karsinom olgularının yaşları 48 ile 94 arasında değişmekte olup ortalama yaş 68.2 olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo-4: Endometrial kanserli olgularda gruplara göre olguların yaş dağılımı

| TANI | OLGU SAYISI | MINİMUM YAŞ | MAKSİMUM YAŞ | ORTALAMA DEĞER |
|-------------------------|-------------|-------------|--------------|----------------|
| SERÖZ KARSİNOM | 9 | 48 | 94 | 68.2 |
| BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM | 5 | 58 | 68 | 63.3 |
| ENDOMETRİOİD KARSİNOM | 13 | 49 | 81 | 65.4 |

II. İmmunohistokimyasal Bulgular

Overin malign epitelyal tümörlerinden berrak hücreli, endometrioid ve seröz karsinom Grup 1; endometriumun malign epitelyal tümörlerinden berrak hücreli, endometrioid ve seröz karsinoma Grup 2 olarak kabul edildi.

36 adet over tümörünün; 16 tanesi berrak hücreli, 7 tanesi endometrioid, 13 tanesi ise seröz karsinoma idi. Overin berrak hücreli karsinomalarında Napsin-A ile boyanma açısından 3 olgu negatif (%18.8), 13 olgu pozitif (%81.3) olarak saptandı. Overin endometrioid ve seröz karsinomalarında ise Napsin-A ile immünohistokimyasal boyanma saptanmadı.

Tablo 5: Ovaryan kanserli olgularda Napsin-A boyanması

| | NAPSİN POZİTİF | NAPSİN NEGATİF |
|-------------------------|----------------|----------------|
| ENDOMETRİOİD KARSİNOM | 0 | 7 |
| SERÖZ KARSİNOM | 0 | 13 |
| BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM | 13 | 3 |

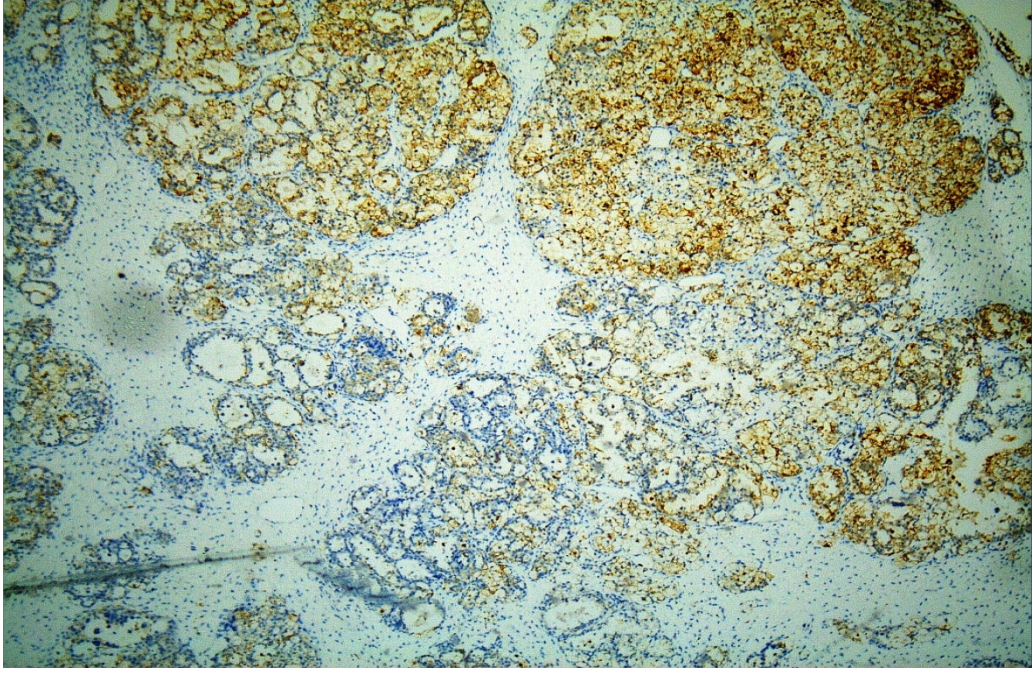
27 adet endometrium tümörünün, 5 tanesi berrak hücreli, 13 tanesi endometrioid, 9 tanesi seröz karsinoma idi. Endometriumun berrak hücreli karsinomlarında Napsin-A ile boyanma açısından 1 olgu negatif (%20) , 4 olgu pozitif (%80) olarak saptandı. Endometrium'un endometrioid ve seröz karsinomlarında Napsin-A ile immünohistokimyasal boyanma saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Endometrial kanserli olgularda Napsin-A boyanması

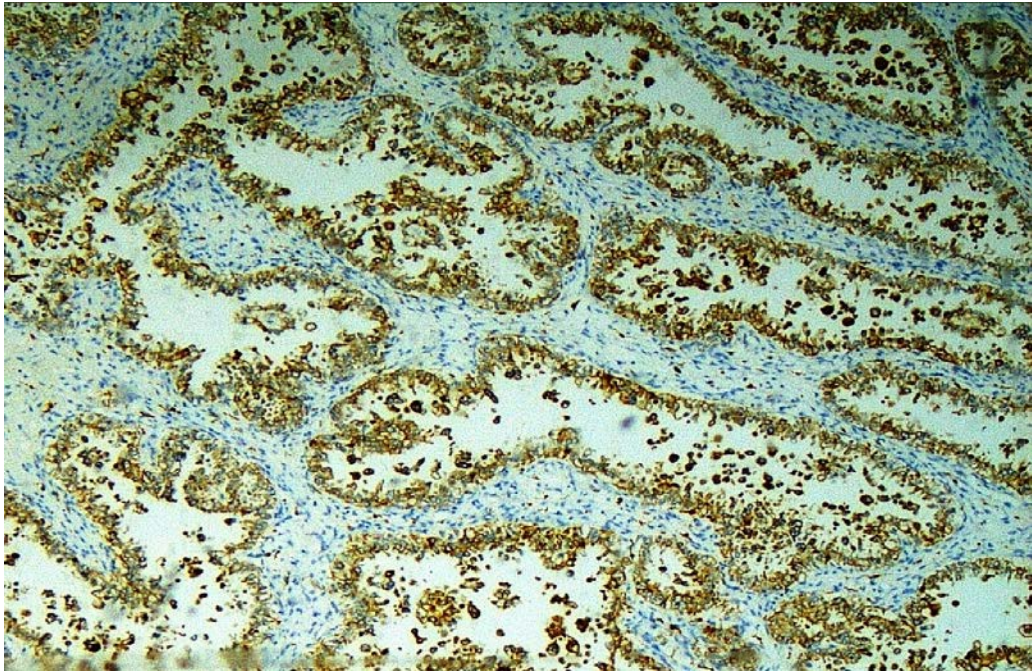
| | NAPSİN-A POZİTİF | NAPSİN-A NEGATİF |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ENDOMETRİOİD KARSİNOM | 0 | 13 |
| SERÖZ KARSİNOM | 0 | 9 |
| BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM | 4 | 1 |

Napsin-A değerlendirilmesi yapılırken yaygınlık ve şiddetin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Bizim analizlerimizde yaygınlık ve şiddet hem ovarian hem de endometrial berrak hücreli karsinomalarda birbirine korele olup sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p < 0,01$).

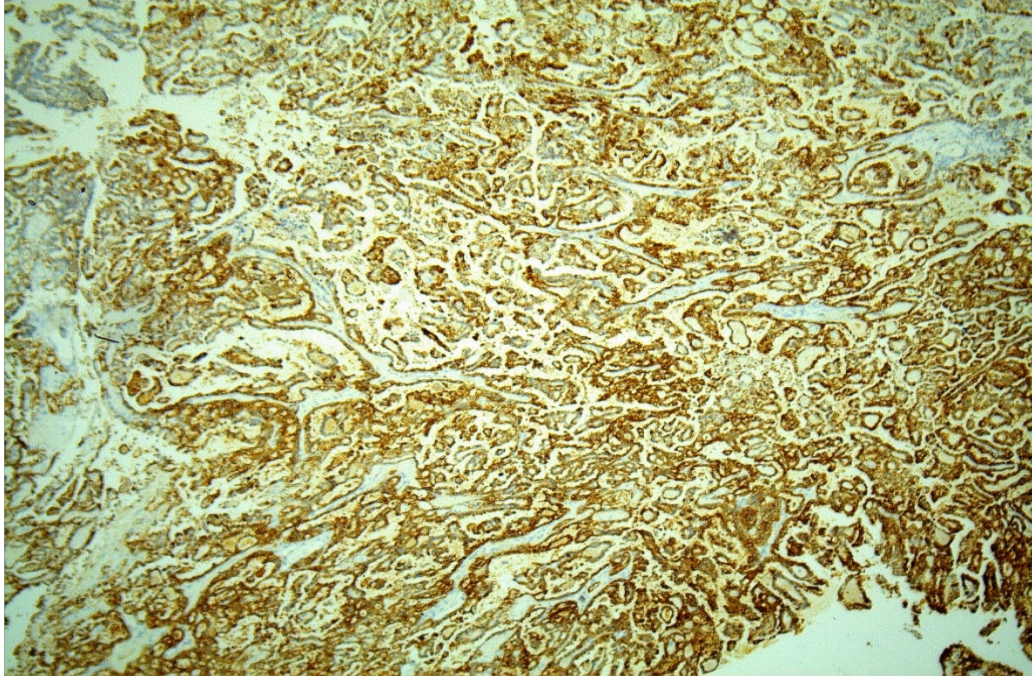
Napsin-A boyanması tanısal açıdan da ovarian ve endometrial berrak hücreli karsinoma ile seröz ve endometrioid karsinoma olgularını ayırmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Napsin-A boyanma yaygınlığının ve şiddetinin bu 3 tümör grubunu ayırmada over tümörlerinde sensitivitesi % 81.25 spesifitesi % 100 olarak tespit edilmiş, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %86.96 olarak saptanmıştır. Endometriumda da benzer bulgular elde edilmiş olup Napsin-A boyanma yaygınlığının ve şiddetinin bu 3 tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %80 spesifitesi %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %95.65 olarak tespit edilmiştir.



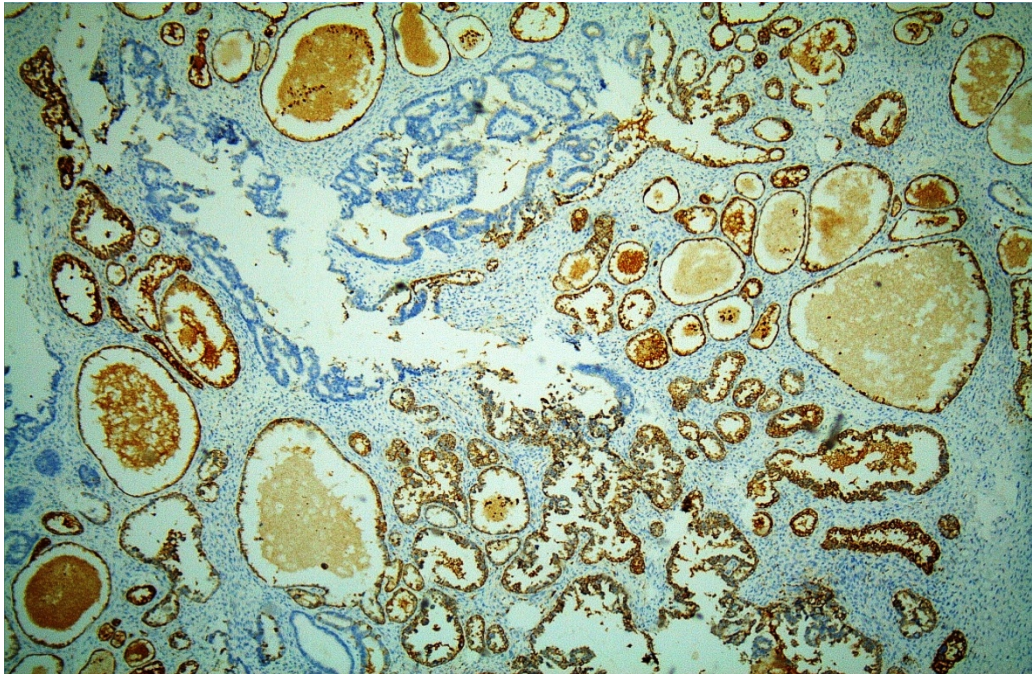
Resim-1: Napsin- A. Over berrak hücreli karsinoma, 2 pozitif boyanma x40



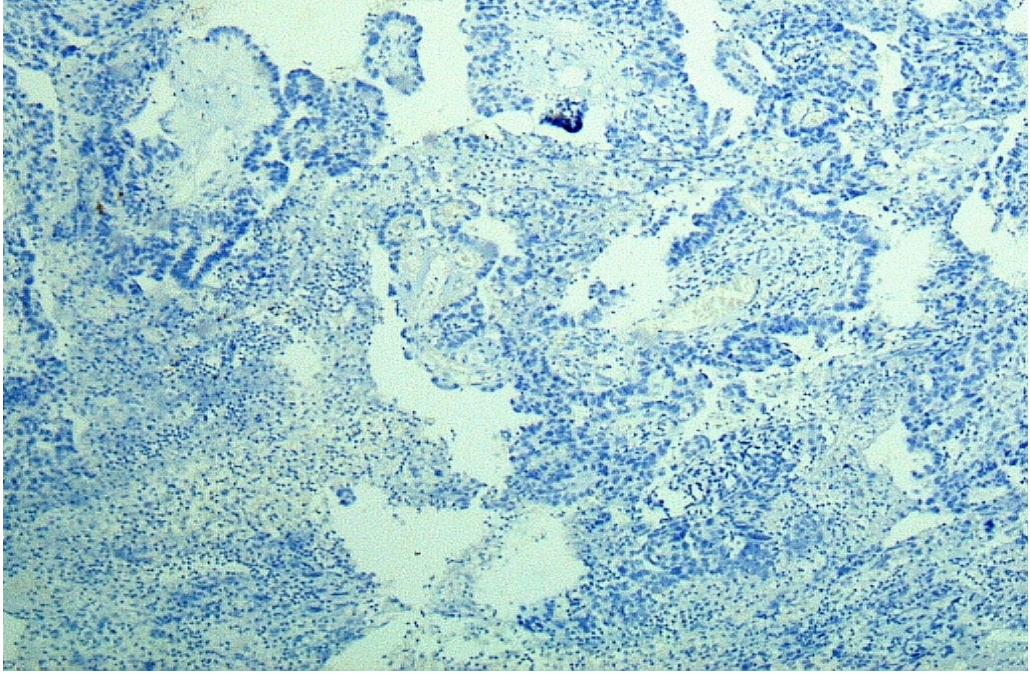
Resim-2: Napsin- A. Over berrak hücreli karsinoma, 3 pozitif boyanma x40



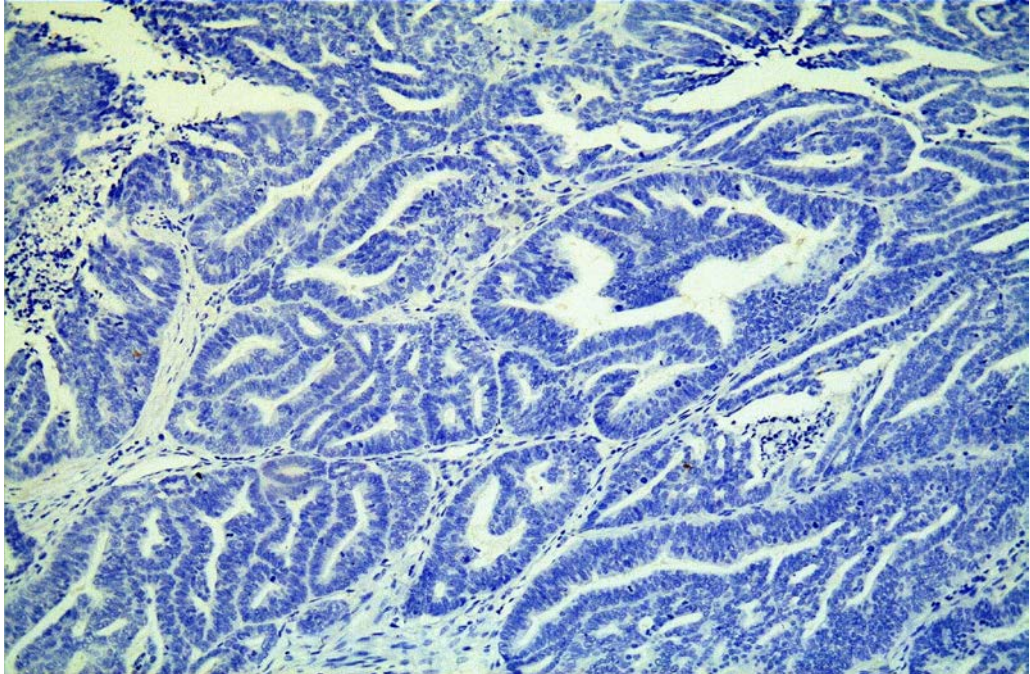
Resim-3: Napsin - A. Over berrak hücreli karsinoma, 3 pozitif boyanma x40 (Papiller varyant)



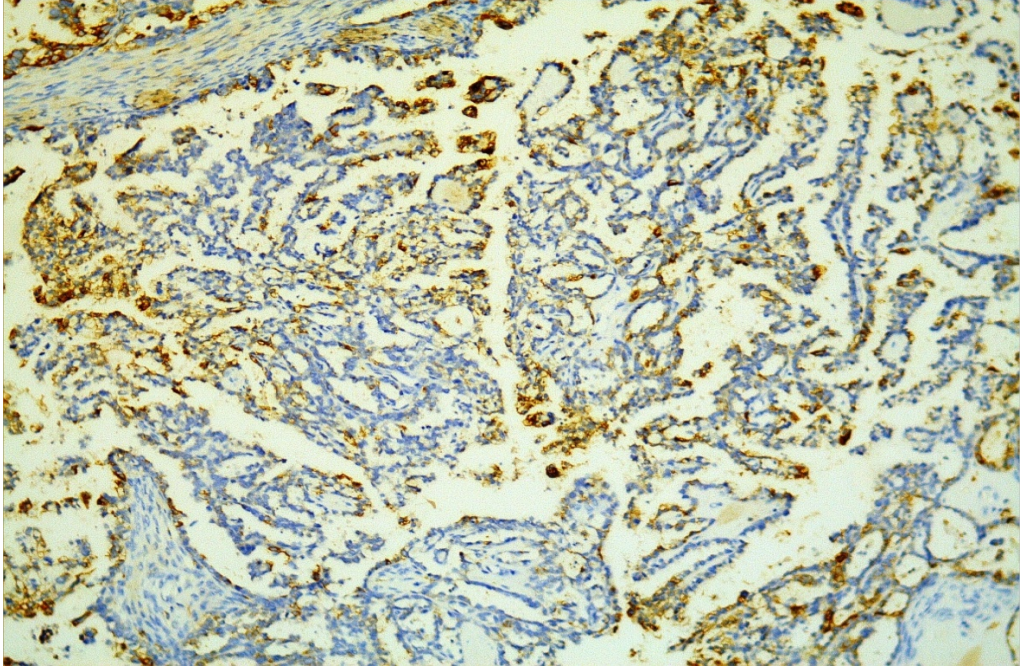
Resim-4: Napsin - A. Over berrak hücreli karsinoma, 3 pozitif boyanma x40 (Tubulokistik varyant)



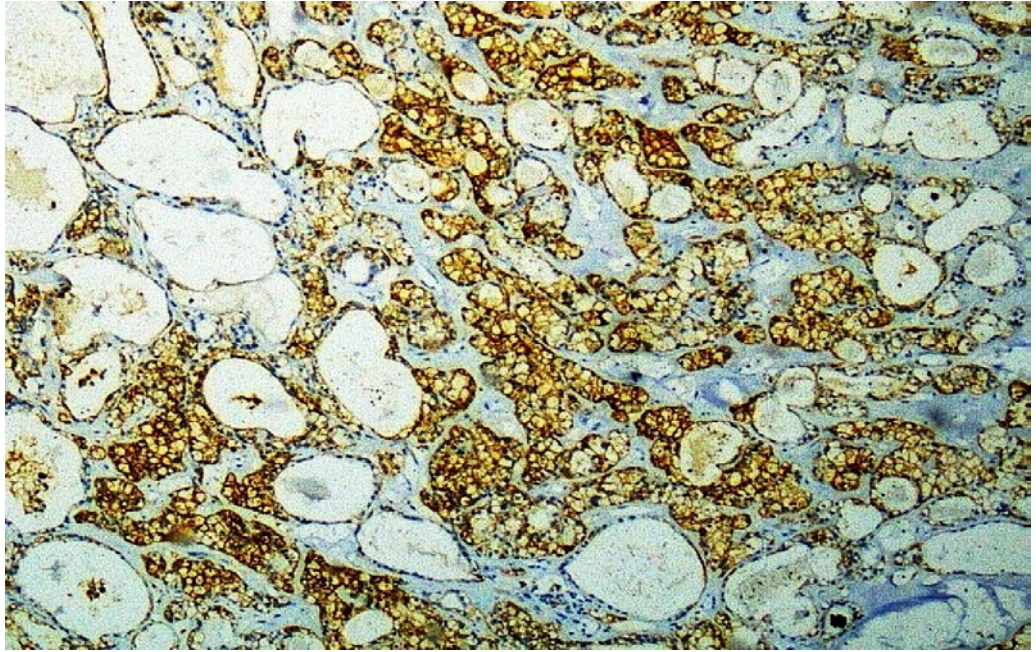
Resim-5: Napsin A. Seröz over adenokarsinoma. Negatif boyanma x40



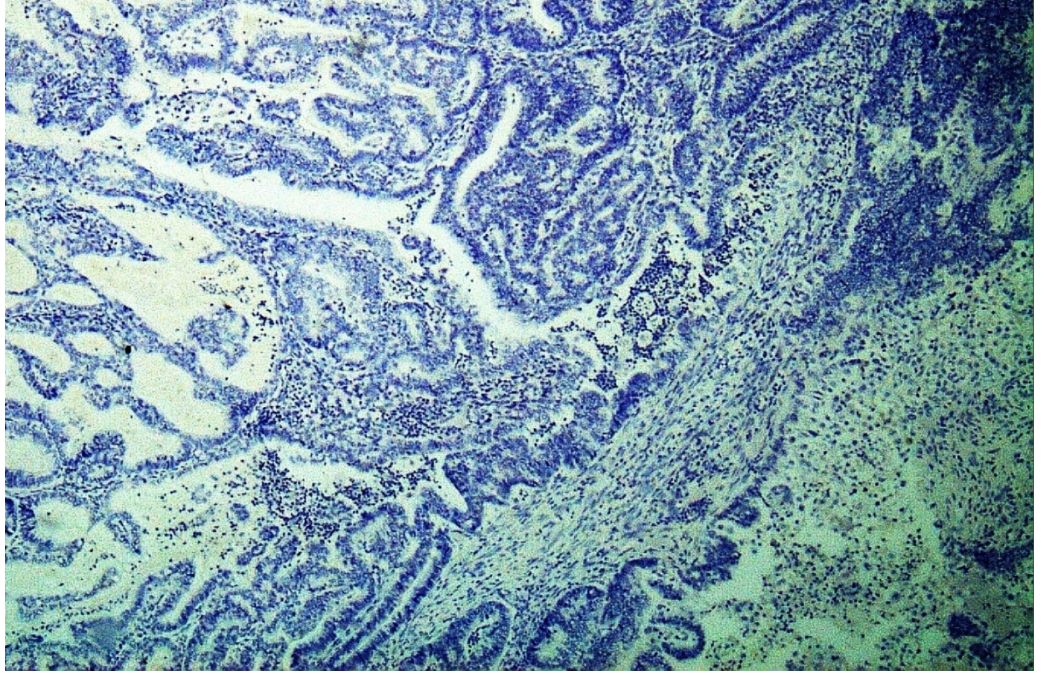
Resim-6: Napsin A. Over Endometrioid tip adenokarsinoma. Negatif boyanma x100



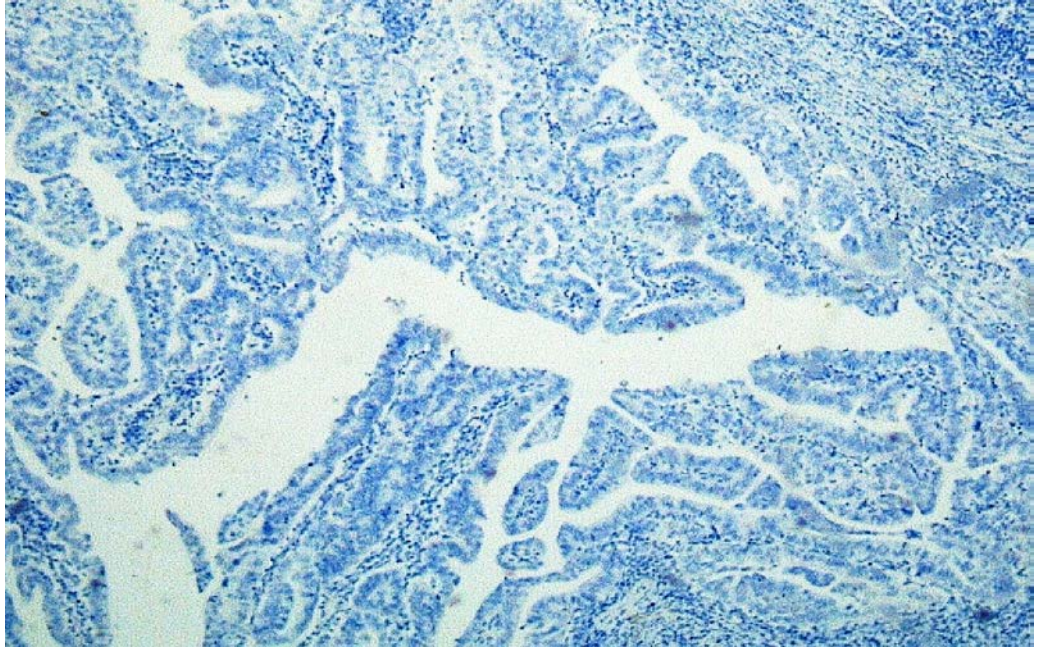
Resim-7 : Napsin-A. Endometrium berrak hücreli karsinoma +2 pozitif boyanma x40



Resim-8 : Napsin-A. Endometrium berrak hücreli karsinoma +3 pozitif boyanma x40



Resim -9: NAPSİN-A. Endometrium endometrioid adenokarsinoma.
Negatif boyanma x40



Resim -10: NAPSİN-A. Endometrium seröz adenokarsinoma.
Negatif boyanma x40

TARTIŞMA

Jinekolojik kanserler kadın genital organlarının malign hastalıklarıdır. Jinekolojik kanserlerin belirtileri tutulan organa göre farklılık göstermekte olup, bu grupta başlıca endometrium, serviks ve over kanserleri yer almaktadır. Jinekolojik maligniteler, meme kanserinden sonra kadınlardaki morbidite ve mortalitenin en büyük nedenlerinden biridir (44). Bu nedenle jinekolojik kanserlerin görülme sıklığını tespit etmek, jinekolojik faktörlerle ilişkili risk faktörlerini belirlemek, jinekolojik kanserlerin nedenini araştırmak, jinekolojik kanserlerden korunma ve tedavide uygun stratejiler geliştirmek giderek daha büyük önem taşımaktadır (45).

Kadın genital sistem kanserleri arasında sıklık itibariyle ilk sırada endometrium sonra serviks ve üçüncü sırada da over kanserleri görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise over kanserleri serviks kanserlerinin önüne geçmektedir (1, 7). Over kanserleri kadınlarda görülen tüm kanserlerin %6'sını genital kanserlerin ise %30'unu oluşturmaktadır (46). Epitelyal over kanseri jinekolojik maligniteler arasında beşinci sırada olmasına rağmen mortalite oranı en yüksek olan kanser türüdür. İnsidans yaşla birlikte artar ve hayatın 8. dekadında en sık prevalansa sahip olur. İnsidans bu yıllar için 57/100000 dir. Ortalama tanı yaşı 63 olup %70 den fazla olguda tanı sırasında pelvis dışında tümör bulunduğu ve 5 yıllık survinin % 15 dolaylarında olduğu bildirilmiştir (47).

Endometrium kanseri çoğunlukla menopoz sonrası kadınlarda teşhis edilmektedir. Olguların %90'ından fazlası, 50 yaş üzeri kadınlarda görülmekte ve hastalık 65 yaş üzeri kadınlarda en yüksek insidansa ulaşmaktadır (48). Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde ensık görülen jinekolojik kanserdir. Endometrium kanserli hastaların %70-80'i tip 1 endometrioid karsinom tümör histolojisindeki hastalardır. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar tip 2 endometrium kanserlerini oluştururlar. Bu tümör

grubu tüm endometrial kanser olgularının %20'sinden azında görülse de endometrial kansere bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu bu tümörlere bağlı meydana gelmektedir (49).

Endometrial berrak hücreli karsinoma endometrium kanserlerinin sadece %2 lik kısmını oluşturan nadir bir histolojik tiptir (20). Endometrium kanseri çoğunlukla menopoz sonrası, 50 yaş üzeri kadınlarda görülür ve 65 yaş üzeri kadınlarda en yüksek insidansa ulaşır (62). Bizim çalışmamızda endometrium berrak hücreli karsinoma olgularının yaşları 58 ile 68 arasında değişmekte olup ortalama yaş (63.3) literatürle uyumlu saptanmıştır.

Over'in berrak hücreli karsinomu beşinci ve yedinci dekatlar arasında görülmekte olup olguların %3'ü bilateraldir (50). Çalışmamız da overin, berrak hücreli karsinoma olgularının yaşları 48 ile 83 arasında değişmekte olup ortalama yaş 60 olarak saptandı. Chan ve arkadaşları berrak hücreli over kanseriyle ilgili bildirilen en büyük seriyeye sahip olup 1988-2001 yılları arasında, 1411 olgudan oluşan seride over berrak hücreli kanserlerini diğer epitelyal over kanserleri ile karşılaştırmışlardır (51). Toplamda 28.082 olguluk epitelyal over kanserli serinin yaş ortalaması 65 iken berrak hücreli over kanseri için bu değer 55 yaşın altında saptanmıştır. Bizim olgularımızın yaş ortalaması 60 olup literatürden kısmen farklılık göstermektedir. Bu farklılık olgu sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Overin berrak hücreli karsinomu DSÖ'ne göre tübülokistik, papiller ve solid patern gösteren berrak, eozinofilik ve hobnail hücrelerden oluşan malign epitelyal tümör olarak tanımlanır. En sık görülen paternler papiller ve tübülokistiktir. Nadiren yolk sac tümörünü anımsatan retiküler patern izlenir (30). Solid paternde ince fibrovasküler ya da hyalinize stroma ile ayrılmış geniş berrak sitoplazmalı polihedral hücre kümeleri izlenir. Tübülokistik patern küboidal yada yassı epitel, bazen hobnail hücrelerle döşeli çeşitli büyüklüklerde tübül ve kistlerle karakterizedir. Papiller patern ise fibröz doku ya da yoğun hyalinize materyal içeren kalın ya da ince papillalarla karakterizedir. Hyalinize ya da homojen eozinofilik stromal fibrozis berrak hücreli karsinoma için karakteristik olup hemen tüm olgularda bulunur (20).

Bu tümörler kemorezistan oldukları için bütün ovaryan kanser subtipleri arasında en kötü prognoza sahip tümörlerdendir. Tedavi modalitesini belirlemek için berrak hücreli karsinoma ile diğer epitelyal over tümörleri arasında ayırıcı tanı yapmak çok önemlidir (52).

Berrak hücreli tümörlerin ayırıcı tanısında endometrioid, seröz ve diğer yüzey epitel tümörleri yer almaktadır (20). Sekretuar değişiklik gösteren endometrioid karsinomlar erken sekretuar endometriumu anımsatan subnükleer ve supranükleer vakuoller içeren kolumnar hücrelerle döşeli glandlardan oluşur. Berrak hücreli karsinomalarda ise hücreler poligonaldır ve berrak hücre değişiklikleri daha yaygındır. Tümör içerisinde glandüler yapılar yanı sıra karakteristik diğer paternler de mevcuttur. Endometrioid karsinomda sık görülen metaplastik skuamöz komponent berrak hücreli karsinomda izlenmez. Bazı tipik endometrioid karsinomlarda skuamöz komponentteki yüksek glikojen içeriğine bağlı olarak sitoplazma uniform berrak olabilir. Berrak hücreler mikst epitelyal borderline tümörlerde de izlenebilir ve bu neoplaziler hobnail hücreler içerip, endometriozisle birlikte olduğunda berrak hücreli karsinoma akla gelmelidir (30).

Endometrial berrak hücreli tümörler tek başına görülebildikleri gibi diğer histolojik subtiplerle de birliktelik gösterebilirler. Endometrioid tip endometrial karsinomalar ile birlikte görülme oranları 14%-72% olarak bildirilmiştir (53). Endometrial berrak hücreli tümörlerin prognozu, rekürrensi, kemoterapiye yanıtı endometrioid tip endometrial karsinomalardan ve diğer epitelyal endometrial karsinomalardan daha kötü olduğu için kesin bir histolojik sınıflama zorunludur.

Morfolojik bulgular over ve endometrium'un berrak hücreli karsinomunu diğer over ve endometrium'un endometrioid ve seröz karsinomlarından ayırmada yetersiz kaldığı için ayırıcı tanıya giderken immünohistokimyasal çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Berrak hücreli over karsinomlarının, Pax8 ile %99, P53 ile %12, ER %13 ve PR %6 pozitif boyandıkları bildirilmiş olup şu anda mevcut kullanılan

immünohistokimyasal panelin berrak hücreli over karsinomlarını diğer malign epitelyal over karsinomlarından ayırmakta yetersiz kaldığı düşünülmektedir (20).

DSÖ 2014'e göre; berrak hücreli endometrium karsinomaları, HNF1B pozitif, ER negatif, PR negatif, P53 ile nadiren pozitif, düşük dereceli endometroid karsinoma ER ve PR ile diffüz pozitif, P53 negatif; seröz karsinomalar ise ER ve PR negatif, p53 ile diffüz pozitif boyanmaktadır (20).

Over ve endometrium berrak hücreli karsinomalarını diğer epitelyal over ve endometrium tümörlerinden ayırmak için literatürde yapılan bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda HNF-1B, Napsin-A, AMACR gibi immün belirleyiciler araştırılmış ve bunların over ve endometrium'un berrak hücreli karsinomalarını diğer epitelyal subtiplerden ayırmada yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Qing ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; HNF1B'nin over'in berrak hücreli karsinomalarında sensitivitesinin yüksek (%100) spesifitesinin düşük (%54.4) Napsin-A'nın sensitivitesinin yüksek (%97.4) spesifitesinin yüksek (%91.2) olduğunu bildirmiş olup Napsin-A'nın, HNF1B'dan daha spesifik bir markır olduğunu gösterilmiştir (54). Fadare ve arkadaşları; yaptıkları bir çalışmada over'in berrak hücreli karsinomalarında AMACR'in sensitivitesinin düşük (%63) spesifitesinin yüksek (%99) , Napsin-A'nın sensitivitesinin orta(%82), spesifitesinin yüksek (%99) olduğunu saptamışlardır (55).Endometrium berrak hücreli karsinomalarında ise AMACR'in sensitivitesinin %75, spesifitesinin %79 olduğunu göstermişler ve önceki yapılan çalışmalarla kıyasladıklarında Napsin-A'nın daha sensitif (%88) ve daha spesifik(%98) bir markır olduğunu belirtmişlerdir (56).

Napsin-A'nın overin berrak hücreli karsinomunda 69%-100%, endometrium'un berrak hücreli karsinomalarında ise 88%-98% eksprese olduğuna dair çalışmalar vardır (57,58).

Yamashita ve arkadaşları; 1986-2013 yılları arasında over tümörlü 195 olguyu Napsin-A ile boyanma pozitifliği açısından araştırmışlardır. Bu çalışmaya 86 over berrak hücreli tümör, 13 over berrak hücreli adenofibroma,

30 seröz adenokarsinoma, 11 seröz adenom veya borderline tümör,19 endometrioid adenokarsinoma, 22 müsinöz veya borderline tümör,10 müsinöz adenokarsinoma dahil edilmiştir. Yapılan çalışmada 86 berrak hücreli karsinomanın 71'inde (%83); 13 berrak hücreli adenofibroma'nın 13'ünde (%100) Napsin-A ile boyanma saptanmış olup geriye kalan berrak hücreli dışı diğer epitelyal tümörlerin hiçbirinde Napsin-A ile boyanma saptanmamıştır. Sonuç olarak; Napsin-A'nın over berrak hücreli tümörlerin çoğunluğunda ve berrak hücreli adenofibromların tamamında eksprese olduğunu ortaya koymuşlar ve overin epitelyal tümörlerini birbirinden ayırmada kullanılabilecek panelin içinde olmasını önermişlerdir (59).

Skirisdottir ve arkadaşları; 16 berrak hücreli over tümörü, 40 over endometroid, 75 tane seröz adenokarsinoma içeren, FIGO evresi I-II olan over kanserli 131 olguluk bir çalışmada Napsin-A, P21, P53, P27 boyanma paternlerini kıyaslamışlardır. 16 berrak hücreli karsinomadan 12'si(80%) Napsin-A ile pozitif boyanmış, diğer seröz ve endometrioid tümörlerle kıyaslama yapıldığında fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). P21 pozitif, p53 negatif boyanma paterni, Napsin-A ile pozitif boyanma ($p=0.0015$) ve berrak hücre morfolojisi ile ($p= 0.0003$) ilişkili saptanmıştır(60).

Kandalaft ve arkadaşları; 36 over berrak hücreli, 21 seröz borderline,37 seröz karsinoma ve 29 over endometrioid adenokarsinomu içeren bir çalışma yapmışlar ve Napsin-A ekspresyonu açısından araştırmışlardır. 36 over berrak hücreli tümörün 36'sında Napsin-A ile pozitif boyanma saptamışlardır (61). Seröz borderline tümörler ve yüksek dereceli seröz karsinomların hiçbirinde Napsin-A ile pozitif boyanma görmeyip; 29 over endometrioid adenokarsinoma'nın 3'ünde (10%) fokal bir pozitif boyanma izlemişlerdir (61). Sonuç olarak Kandalaft ve arkadaşları Napsin-A'nın overin berrak hücreli tümörlerini diğer yüksek dereceli seröz karsinoma ve seröz borderline tümörlerden ayırmada %100 sensitif ve spesifik olduğunu, overin endometrioid adenokarsinomalarından ayırmada ise %90 spesifik olduğunu bildirmişlerdir(61). Bizim çalışmamızda ise 16 berrak hücreli karsinoma'nın 13'ünde (87.5%) Napsin-A ile pozitif boyanma

saptanmış olup, 13 seröz adenokarsinoma, 7 endometrioid karsinomun hiçbirinde Napsin-A ile immünohistokimyasal boyanma izlenmemiştir.

Fadare ve arkadaşları 279 over tümörünü, Napsin-A, AMACR ve HNF1B ekspresyonları açısından araştırmışlardır. Çalışmada, 65 over berrak hücreli karsinoma, 101 seröz karsinoma, 45 müsinöz tümör, 7 yolk salk tümör, 6 steroid hücreli tümör, 18 granüloza hücreli tümör, 17 disgerminom yer almıştır. Berrak hücreli over karsinomunu diğer tümör grupları ile kıyaslamışlar ve çalışmalarının sonucunda over berrak hücreli tümörlerde Napsin-A sensitivitesi %82, spesifitesi %99, negatif prediktif değer %94, pozitif prediktif değer %98 bulunmuştur.($p<0.0001$) (56). Bizim çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak, pozitif prediktif değer, %100, negatif prediktif değer, %86.96 saptanmıştır. Napsin-A ile boyanma açısından over berrak hücreli karsinom, seröz karsinom ve endometrioid karsinom olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p <0,001$). Berrak hücreli over karsinomalarını diğer epitelyal over karsinomlarından ayırmada Napsin-A pozitivitesinin sensitivitesi % 81.25 spesifitesi % 100 olarak tespit edilmiştir.

Fadare ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; 9 kurumda tanısı konulan 49 endometriyal berrak hücreli karsinoma, 49 endometrioid karsinoma, 13 endometrial seröz karsinoma, 24 non-neoplastik endometriumda Napsin-A antikorunun berrak hücreli karsinomalarını diğer endometriyal epitelyal karsinomalardan ayırmada tanı değerinin olup olmadığını araştırmayı hedeflemişlerdir. Çalışmalarının sonucunda Napsin-A ile endometriyal berrak hücreli karsinomalarında % 88 pozitiflik, endometriyal seröz karsinomlu olgularda % 7.7 pozitiflik saptamışlardır. Endometriyal endometrioid karsinomalarda ise boyanma gözlememişlerdir ($p<0,0001$). Endometrium' un berrak hücreli karsinomalarında Napsin-A ekspresyonunun sensitivitesi % 88, spesifitesi % 98, negatif prediktif değer %91, pozitif prediktif değeri ise % 98 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak Napsin-A'nın berrak hücreli endometriyal karsinomlarda sensitif ve spesifik bir marker olduğu kanısına varmışlardır (63).

Iwamoto ve arkadaşları bir çalışmada; Napsin-A, TTF-1, PAX-8 ve CA125 ekspresyonunu 111 ovaryan ve uterin karsinoma vakasında araştırmışlardır. 22 ovaryan berrak hücreli karsinom, 15 endometrial berrak hücreli karsinom, 13 ovaryan endometrioid karsinom, 39 yüksek dereceli seröz karsinom ve 22 endometrioid tip endometriyal karsinom). Napsin-A immünoaktivitesi 22 ovaryan berrak hücreli karsinomun 21'inde (%95.5) ve 15 endometrial berrak hücreli karsinomun 10'unda (%66.7) tespit edilmiş, ovaryan endometrioid karsinomda %7.7, endometrial endometrioid karsinomda ise %4.5 oranında pozitiflik saptanmıştır. Yüksek dereceli seröz karsinomlarda da Napsin-A ile boyanma izlenmemiştir. Çalışmalarının sonucunda; Napsin-A'nın ovaryan berrak hücreli karsinoma ve endometriyal berrak hücreli karsinomda sıklıkla, ovaryan endometrioid ve endometriyal endometrioid karsinomda nadiren eksprese edildiği ve yüksek dereceli seröz karsinomda ise hiçbir zaman eksprese edilmediği bildirilmiştir (64). Bizim çalışmamızda da Napsin-A ile boyanma açısından endometrial berrak hücreli karsinom ile diğer endometrial karsinomlar (seröz ve endometrioid karsinoma) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Napsin-A pozitifliğinin bu 3 tümör grubunu ayırmada sensitivitesi %80, spesifitesi %100 olarak tespit edilmiştir. Pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri ise %95.65'tir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürle uyumludur.

SONUÇ

Over ve endometrium' un berrak hücreli karsinomalarının diğer primer ovaryan ve endometriyal epitelyal tümörlerden ayırıcı tanısını yapabilmek için gereken immünohistokimyasal antikorlar ve immünohistokimyasal panel halen üzerinde çalışılmakta olan konulardandır. Günümüzde kullanılan antikorların sensitivite ve spesifitelerinin yeterince yüksek olmaması ve ayırıcı tanıya gidebilmek için hem endometriyal berrak hücreli karsinomalarda, hem de ovaryan berrak hücreli karsinomalarda kullanılabilir mevcut bir antikorun bulunmaması; sensitivitesi ve spesifitesi yüksek yeni bir antikorun kullanılmasını gerektirmektedir. Sonuç olarak; Napsin-A antikorunun ovaryan ve endometriyal kaynaklı berrak hücreli karsinomalarda yüksek oranda pozitif, diğer epitelyal tümörlerde ise negatif boyanma göstermesi nedeniyle over ve endometrium berrak hücreli karsinomalarını diğer tümörlerden ayırmada kullanılabilir yüksek sensitif ve spesifik bir marker olduğunu düşünmekteyiz.

Ek:Olguların Napsin-A ile Boyanma Skorları

| Hasta no: | Grup: | Berrak hücreli karsinoma | Endometrioid adenokarsinoma | Seröz adenokarsinoma | Yaygınlık skoru | Şiddetlik skoru |
|-----------|-------|--------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 2 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 3 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 4 | 1 | | negatif | | 0 | 0 |
| 5 | 1 | pozitif | | | 3 | 3 |
| 6 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 7 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 8 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 9 | 1 | pozitif | | | 2 | 2 |
| 10 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 11 | 1 | | negatif | | 0 | 0 |
| 12 | 1 | pozitif | | | 3 | 3 |
| 13 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 14 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 15 | 1 | pozitif | | | 3 | 2 |
| 16 | 1 | | negatif | | | |
| 17 | 1 | | negatif | | | |
| 18 | 1 | pozitif | | | 3 | 3 |
| 19 | 1 | negatif | | | 0 | 0 |
| 20 | 1 | | negatif | | 0 | 0 |
| 21 | 1 | pozitif | | | 3 | 3 |
| 22 | 1 | pozitif | | | 2 | 2 |
| 23 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 24 | 1 | pozitif | | | 3 | 2 |
| 25 | 1 | pozitif | | | 3 | 3 |
| 26 | 1 | pozitif | | | 3 | 2 |
| 27 | 1 | pozitif | | | 3 | 3 |
| 28 | 1 | negatif | | | 0 | 0 |
| 29 | 1 | negatif | | | 0 | 0 |
| 30 | 1 | pozitif | | | 2 | 1 |
| 31 | 1 | pozitif | | | 3 | 2 |
| 32 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 33 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 34 | 1 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 35 | 1 | | negatif | | 0 | 0 |
| 36 | 1 | | negatif | | 0 | 0 |
| 37 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 38 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 39 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 40 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 41 | 2 | pozitif | | | 3 | 1 |
| 42 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 43 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 44 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 45 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 46 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 47 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 48 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 49 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 50 | 2 | | | Negatif | 0 | 0 |
| 51 | 2 | negatif | | | 0 | 0 |
| 52 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 53 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 54 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 55 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 56 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 57 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 58 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 59 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 60 | 2 | | negatif | | 0 | 0 |
| 61 | 2 | pozitif | | | 2 | 2 |
| 62 | 2 | pozitif | | | 3 | 2 |
| 63 | 2 | pozitif | | | 2 | 2 |

KAYNAKLAR

1. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2015.
2. Sadler TW. Urogenital system. Langman's Medical Embryology. 6 th ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1990:270-295.
3. Williams PL, Warlick R, Dyson M Bannister LH. Reproductive organs of the female. Gray's Anatomy. 37 th ed. Edinburg: Churchill: Livingstone; 1989:1821-1865.
4. Moore KL. The pelvis and perineum. Moore KL, eds. Clinically Oriented Anatomy. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1992:289-291. Hankinson SE, Danforth KN 2006.
5. Junqueira LJ, Carneiro J, Kelley RO, eds. The female reproductive system. Basic Histology. 7th edition. London: Appleton&Lange 1992:441-450.
6. Lake Michigan College. Human Anatomy 2005:270-276.
7. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012
8. Fiorca JV, Roberts WS. Screening for ovarian cancer. Cancer Control 1996;3:120-9.
9. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer. 2004 Nov 29;91(11):1911-5.
10. La Vecchia C (2006). Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. (Oral kontraseptifler ve over kanseri: bir güncelleme.) Eur J Cancer Prev 15: 117-124).
11. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, ve diğerleri (2003). Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 290: 1739-1748.
12. Lukanova A and Kaaks R (2005). Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. (Endojen hormonlar ve over kanseri: epidemiyoloji ve mevcut hipotezler.) Cancer Biomarkers Prev 14: 98-107.
13. Ness RB and Modugno F (2006). Endometriosis as a model for inflammation-hormone interactions in ovarian and breast cancers. (Over ve meme kanserlerinde enflamasyon-hormon etkileşiminin bir modeli olarak endometriyozis.) Eur J Cancer 42: 691-703.

14. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Küresel Perspective*. Washington, DC: AIRC.
15. Negri E, Pelucchi C, Franceschi S, ve diğeri (2003). Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 39: 505-510.
16. Berek SJ. *Berek and Novak's Gynecology*, 2007;1457-1459.
17. Dorigo O, Baker VV. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc. 2003;49.)
18. Atasü T, Şahmay S (ed). *Overin Selim Tümörleri*. In: *Jinekoloji.*, İstanbul: Nobel Tıp Kitab evi, 2001:339-47.
19. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR (2005). Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome- based study of 276 patients with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 29:707-723.
20. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO classification of tumors of female reproductive organs*. 4th ed. Lyon: IARC Press:2014.
21. Scully ER, Clement PB, Young HR; Ovarian surface epithelial-stromal tumors, Chapter 54, in *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, ed Stacey E. Mills, 4 th ed, 2004; p2543-2578 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
22. *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology* Clement, Young. Editor: Gerald M. Bordin, M.D, W.B Saunders company 2000 Chapter 13 surface epithelial stromal tumor: 289-313.
23. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:161-74.
24. Kurman RJ, Shih I (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 34:433-443.
25. Bell DA (1991). Mucinous adenofibromas of the ovary. A report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 15: 227-232.
26. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005;24:4-25.
27. Ayhan A, Basaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji*, 3. Baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
28. Irving JA, Catusus L, Gallardo A, Bussaglia E, Romero M, Matias-Guiu X et al.. Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the beta-catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol* 36: 605-619.
29. Kline RC, Wharton JT, Atkinson EN, Burke TW, Gershenson DM, Edwards CL (1990). Endometrioid carcinoma of the ovary: retrospective review of 145 cases. *Gynecol Oncol* 39: 337-346.
30. Shevchuk M M, Winkler-Monsanto B, Fenoglio C M, Richart RM. Clear cell carcinoma of the ovary: A clinicopathologic study with review of the literature. *Cancer* 1981; 47:1344-1351.

31. Fox H. *Obstetrical and Gynaecological Pathology*, Volume 1 Third ed. Edinburgh, London, Melbourne and New York, Churchill Living Stone 1987;600-608.
32. Dube V, Roy M, Plante M, Renaud MC, Tetu B (2005) Mucinous ovarian tumors of Mullerian- type: an analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 24: 138- 146.
33. Seidman JD, Soslow RA, Vag R, Berman JJ, Stoler MH, Shearman ME, Oliva E, Kajdacsy-Balla A, Berman DM, Copeland LJ (2004). Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 35: 918-933.
34. Gray H. The urogenital system. In: Goss CM, ed. *Anatomy of the human body*, 29 th ed. 1973: 1265-1339.
35. Kayali H, Satiroğlu G, Taşyurekli M. *İnsan Embriyolojisi*, İstanbul 1992.
36. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta: American Cancer Society, 2008.
37. Nasca P, Pastides H, Eds. *Fundamentals of Cancer Epidemiology*. 2nd Edition Massachusetts Jones and Barlett, Inc. ; 2008.
38. Creasman WT. Endometrial cancer: incidence, prognostic factors, diagnosis, and treatment. *Semin Oncol*. 1997; 24:1.
39. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Dec;19(12):3119-30.
40. Hendrickson MR, Kempson LR. Uterus and fallopian tubes. Stenberg SS, In *histology for pathologists*. 1st. New York: Raven press; 1992.p797–835.
41. Al-Nafussi AI, Hughes DE. *Histological diagnosis of tumors by pattern analysis: An A-Z guide*. Edward Arnold, 1997:449–51.
42. Lax FS, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol* 1998; 29(9):924–31.
43. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. The uterine corpus. In: Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA. *Stenberg's diagnostic surgical Pathology*. 4th. Ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2004.p.2435–43.
44. *Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri*. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara, Bakanlık Yayın No: 618, 2002. 2. Ayhan A, Durukan T, Günalp S, ve ark. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 2. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2008.
45. Ayhan A, Durukan T, Günalp S, ve ark. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 2. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2008.
46. Kuzey Mocan G (Ed): *Temel Patoloji*, Ankara, Güneş Yayınevi, 2007, 673-694.
47. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2005*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005.
48. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: *Global cancer statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74-108)

49. Başaran D, Salman MC, Yüce K. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2014;7(3):75-83.
50. Fox H. *Obstetrical and Gynaecological Pathology, Volume 1 Third ed.* Edinburgh, London, Melbourne and New York, Churchill Living Stone 1987; 600-608.
51. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2008; 109(3): 370- 6.
52. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000;88:2584-2589.
53. O. Fadare, W. Zheng, M.A Crispens, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res*, 3 (2013), 70–95.
54. Qing L, Xin Z, Xue C, Jingmin Z, Jie J, Jinsong W, Kemei X, Qiong Q, Wenbin H. Diagnostic value of dual detection of hepatocyte nuclear factor 1 beta (HNF-1 β) and napsin A for diagnosing ovarian clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(7):8305-8310.
55. Fadare O, Zhao C, Khabele D, Parkash V, Quick CM, Gwin K, Desouki MM. Comparative analysis of Napsin A, alpha-methylacyl-coenzyme A racemase (AMACR, P504S), and hepatocyte nuclear factor 1 beta as diagnostic markers of ovarian clear cell carcinoma: an immunohistochemical study of 279 ovarian tumours. 2015 Feb;47(2):105-11.
56. Fadare O, Parkash V, Gwin K, Hanley KZ, Jarboe EA, Liang SX, Quick CM, Zheng W, Rawish KR, Hecht JL, Desouki MM. Utility of Alpha-methylacyl-CoA racemase (p504s) Immunohistochemistry In Distinguishing Endometrial Clear Cell Carcinomas from Serous and Endometrioid Carcinomas. *Hum Pathol*. 2013 Dec;44(12):2814-21.
57. Lim D, Ip P, Cheung A, Kiyokawa T, Oliva E. An immunohistochemical comparison of ovarian and uterine and endometrioid carcinoma, endometrioid carcinoma with clear cell change and clear cell carcinoma. *USCAP Poster*; 2014 (1211).
58. Bishop JA, Sharma R, Illei PB et al. and thyroid transcription factor-1 expression in carcinomas of the lung, breast, pancreas, colon, kidney, thyroid, and malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2010.
59. Yoriko Yamashita, Tetsuro Nagasaka, Aya Naiki-Ito, Shinya Sato, Shugo Suzuki, Shinya Toyokuni, Masafumi Ito and Satoru Takahashi. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Modern Pathology* (2015) 28, 11.
60. Skirnisdottir I, Bjersand K, Akerud H, Seidal T. Napsin A as a marker of clear cell ovarian carcinoma. *BMC Cancer.* 2013;13:524.
61. Kandalaf PL, Gown AM, Isacson C. The lung-restricted marker napsin A is highly expressed in clear cell carcinomas of the ovary. *Annual of the United States and Canadian Academy of Pathology.* Vancouver, BC, March 2012; Abstr 1170.

- 62.Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Küresel cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
- 63.Fadare O, Desouki MM, Gwin K. Frequent expression of napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: potential diagnostic utility. Am J Surg Pathol 2014;38:189-96.
- 64.Iwamoto M, Nakatani Y, Fugo K, Kishimoto T, Kiyokawa T.Napsin A is frequently expressed in clear cell carcinoma of the ovary and endometrium.Hum Pathol. 2015 Jul ;46(7):957-62.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkıları olan sayın hocam Doç. Dr. Şaduman BALABAN ADIM'a, anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Ömer YERCİ'ye, uzmanlık eğitimim süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Őahsine TOLUNAY, Prof. Dr. Sema BAYKARA, Prof. Dr. Ülviye YALÇINKAYA, Doç. Dr. Berna AYTAÇ VURUŐKAN, Doç. Dr. Elif ÜLKER AKYILDIZ, Doç.Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Nesrin UĐRAŐ, Uzm. Dr. Fatma ÖZ ATALAY'a teŐekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresini birlikte geçirdiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma her türlü destekleri, katkıları ve eşsiz dostlukları için teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca her türlü sevgi, emek ve desteklerini bir an bile esirgemeyen, hep yanımda olan canım aileme sonsuz teŐekkürler ederim.

ÖZGEÇMİŞ

16.08.1982 tarihinde Çorum'da doğdum. İlköğretim eğitimimi Tarsus Atatürk İlköğretim Okulunda, ortaokul ve lise eğitimimi Tarsus Mustafa Kemal Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında başladığım İstanbul Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 'nden 2007 yılında mezun oldum. Şubat 2011de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım.